

## TESE DE DOUTORAMENTO

**SÍNTESIS, ESTUDIO ESTRUCTURAL Y APLICACIONES DE  
COMPUESTOS CICLOHEXÁNICOS Y AZACICLOHEXÁNICOS: *N, N'* -  
DIALQUILCICLOHEXANO-1,2-DICARBOXAMIDAS, OCTAHIDRO-1*H*-  
ISOINDOLES, ÁCIDOS 2-  
AMINOMETILCICLOHEXANOCARBOXÍLICOS, 1-AMINO-1-  
AMINOMETILCICLOHEXANO Y 4-AMINO-4-  
AMINOMETILPIPERIDINA**

María Campos Torrado

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TECNOLOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2018





## DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

**Síntesis, estudio estructural y aplicaciones de compuestos  
ciclohexánicos y azaciclohexánicos: *N,N'*-dialquilciclohexano-  
1,2-dicarboxamidas, octahidro-1*H*-isoindoles, ácidos 2-  
aminometilciclohexanocarboxílicos, 1-amino-1-  
aminometilciclohexano y 4-amino-4-aminometilpiperidina**

Dna. María Campos Torrado

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

*En Santiago de Compostela, 15 de outubro de 2018*

Asdo.: María Campos Torrado



## AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Síntesis, estudio estructural y aplicaciones de compuestos  
ciclohexánicos y azaciclohexánicos: *N,N'*-dialquilciclohexano-  
1,2-dicarboxamidas, octahidro-1*H*-isoindoles, ácidos 2-  
aminometilciclohexanocarboxílicos, 1-amino-1-  
aminometilciclohexano y 4-amino-4-aminometilpiperidina

Dr. D Juan Carlos Estévez Cabanas

INFORMA:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dña. **María Campos Torrado**,  
baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos  
esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta  
non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

*En Santiago de Compostela, 15 de outubro de 2018*

Asdo.: Juan Carlos Estévez Cabanas





*A Carmen y a Benito*





*“Yo quiero construir. Pero no soy sino una parte insignificante pero importante de un todo del que todavía no tengo conciencia”*

*Frida Khalo*





## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer, en primer lugar, a mi director de tesis, Dr. D. Juan Carlos Estévez Cabanas y a mi codirector, el Prof. Dr. D. Ramón José Estévez Cabanas por darme la oportunidad de incorporarme a su grupo de investigación y brindarme sus enseñanzas, dedicación, esfuerzo, paciencia, y en especial, su continuo apoyo durante estos años.

A la Profa. Amelia Pilar Rauter, por acogerme en su grupo de investigación durante mi estancia predoctoral en la Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

A la Profa. Rosa María Ortuño, por acogerme en su grupo de investigación durante mi breve estancia en la Universidad Autónoma de Barcelona, donde tuve la oportunidad de aprender y sobretodo conocer a gente estupenda. En especial, quiero agradecer al Dr. Bernat Pi, por haber formado parte de esta tesis.

Al Dr. D. Victor Sánchez Pedregal, por haberme ayudado en el campo de la RMN, y por su implicación en esta tesis.

Al Dr. D. Pau Nolis Fañanás, por su colaboración en esta tesis con los experimentos de RMN.

A Galchimia S.A., por haberme ayudado durante esta etapa y haberme dado la oportunidad de formar parte de su empresa.

A los técnicos del CIQUS, en especial, a Arcadio Guerra, por ser un técnico excepcional y una mejor persona.

A mis compañeros del CIQUS, no solo por su ayuda desinteresada, si no por compartir esos momentos juntos que hacen que esta etapa sea única. Especialmente, quiero agradecer a Ronald, porque además de un gran compañero es un gran amigo.

A P2L2:

- A Marcos, por ser quien me dedicó su tiempo para enseñarme como se trabaja en un laboratorio en mis inicios.
- A todos los compañeros que formaron parte de este grupo durante estos años de tesis, en especial, a mis compañeros actuales, pero, sobre todo, a mis AMIGOS, que me ayudaron y soportaron en el proceso de escritura e hicieron que este año fuese especial:
  - Lino (“El Grinch”): Porque empezamos esto juntos y durante todos estos años no dejaste de enseñarme y ayudarme. Por esos grandes momentos juntos. Por ser como eres.
  - Alberto (“Little Einstein”): Porque eres de las mejores personas que conozco. Bondad, positividad y buenos momentos juntos. Esta etapa sin ti, dentro y fuera del lab, no hubiera sido lo mismo.
  - David y Sou (“Batman y Robin”): Por ser así, tan a vuestra manera. Por haber mejorado nuestro grupo y haber hecho que viviésemos momentos inolvidables al Máximo! ¡Poca broma!
  - Pablo (“Mr. Proper”): Mi último pupilo y el que más me estrujó el cerebro con su pensamiento random! Gracias por como eres.

A mis amig@s, por su apoyo y amistad durante estos años. Agradecer especialmente a las dos personas que vivieron esto muy de cerca, “Las Andrade”:

A María: Porque siempre seremos las “dos Marías”. Por esos momentos cómplices vividos juntas.

A Eva: La química nos unió hace doce años y desde esa pasaron tantas cosas que transformar en palabras todo lo que me gustaría agradecerte es imposible. En las buenas y en las malas nunca fallaste, mi preocupación es tu preocupación, mi felicidad es la tuya, mis éxitos los sientes como los tuyos propios... Como no podía ser de otra manera, esta tesis lleva una buena parte de ti.

A mi familia, por su cariño y no dudar de mis posibilidades.

A mis padres, Teresa y José: Por su comprensión y porque sin su apoyo y ayuda esta tesis no sería posible. Gracias por creer y confiar en mí. Os quiero.

A mi hermano Adrián y mi cuñada Elena: Por estar a mi lado, apoyarme y darme el mejor “regalo” del mundo. Gracias Adrián por haberme enseñado una gran lección de vida. Os quiero.

A Román, por ser una personita tan especial, mi alegría y el desconecte de los momentos estresantes. “Ma” te quiere con locura.



## **Abreviaturas y acrónimos**

a	Ancho
Ac	Acetilo
ac.	Acuoso
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
CBz	Benciloxicarbonilo
ccf	Cromatografía en capa fina
CD	Dicroísmo circular
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
ed	Exceso diastereomérico
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
ESI <sup>+</sup>	Ionización por electrospray
exsy	Exchange Spectroscopy
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
Hex	Hexano
HPLC-UV	Cromatografía líquida de alta resolución con detector ultravioleta-visible
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LMWOGs	Low molecular-weight organic gelators

LR	Long Range
<i>mgc</i>	Mínima concentración de gelificación
ms	Milisegundo
<sup>n</sup> BuLi	<i>N</i> -Butil-Litio
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
NMM	4-Metilmorfolina
NMO	4-Metilmorfolina <i>N</i> -óxido
PFF	Pentafluorofenol
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno
ppm	Partes por millón
Ph	Fenilo
Ref.	Reflujo
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt	Room temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
T-coef	Coeficiente de temperatura
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TOCSY	Total correlation spectroscopy

## Índice

Summary .....	1
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL .....	11
1.1.1 Ácidos ciclohexeno-1-carboxílicos: el ácido ciclohexeno-1-carboxílico y sus derivados .....	11
1.1.2 Ácidos ciclohexen-1-carboxílicos: el ácido (-)-shikímico .....	14
1.1.3 Aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico: antecedentes .....	16
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
2.1 NUEVAS APLICACIONES SINTÉTICAS DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO.....	23
2.1.1 Síntesis y estudio de las propiedades gelificantes de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos y análogos derivados del ácido (-)-shikímico.....	23
2.1.2 Síntesis y estudios biológicos de octahidroisoindoles derivados del ácido (-)-sikímico.....	24
2.1.3 Síntesis de péptidos de ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos polihidroxilados.....	25
2.2 SÍNTESIS Y APLICACIONES DE 1-AMINOMETILCICLOHEXILAMINAS Y 4-AMINO-4-AMINOMETILPIPERIDINAS .....	26
<b>3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
3.1 SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES GELIFICANTES DE LAS CICLOHEXANO-1,2-DICARBOXAMIDAS .....	29
3.1.1 Introducción general sobre geles.....	31
3.1.1.1 Geles moleculares .....	32
3.1.1.2 Tipos de geles.....	33
3.1.1.3 Aplicaciones .....	33
3.1.1.4 LMWOGs. Relación entre su estructura y su actividad gelificante .....	33
3.1.2 Organogeles de bisamidas de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos .....	43
3.1.2.1 Antecedentes .....	43
3.1.2.2 Plan de trabajo .....	44
3.1.2.3 Síntesis de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas <b>61</b> y <b>62</b> .....	44
3.1.2.4 Estudio de las propiedades de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas <b>61</b> y <b>62</b> .....	45
3.1.2.4.1 Estudios de espectroscopía de RMN de alta resolución.....	46
3.1.2.4.2 Espectroscopía IR.....	48
3.1.2.4.3 Microscopía electrónica de barrido (SEM) .....	49
3.1.2.4.4 Dicroísmo circular (CD).....	50

3.1.2.4.5	Cálculos teóricos.....	50
3.1.3	Organogeles de bisamidas de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos derivados del ácido (-)-shikímico .....	55
3.1.3.1	Síntesis de la ciclohexano-1,2-dicarboxamida <b>84a</b> .....	55
3.1.3.2	Síntesis de la ciclohexano-1,2-dicarboxamida <b>85a</b> .....	57
3.1.3.3	Estudio de las propiedades de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas <b>84b-c</b> y <b>85a-c</b> derivadas del ácido (-)-shikímico .....	60
3.1.3.3.1	Estudios de gelificación .....	60
3.2	SÍNTESIS DE OCTAHIDROISOINDOLES DERIVADOS DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO, DE POTENCIAL INTERÉS FARMACOLÓGICO .....	63
3.2.1	Introducción general sobre octahidro-1 <i>H</i> -isoindoles.....	65
3.2.2	Antecedentes y plan de trabajo .....	69
3.2.3	Síntesis de octahidro-1 <i>H</i> -isoindoles polihidroxilados derivados del ácido (-)-shikímico .....	71
3.2.4	Estudios biológicos.....	72
3.3	SÍNTESIS DE PÉPTIDOS DE ÁCIDOS 2-AMINOMETILCICLOHEXANOCARBOXÍlicos POLIHIDROXILADOS.....	73
3.3.1	Giros peptídicos .....	75
3.3.1.1	Aspectos generales.....	75
3.3.1.2	Antecedentes: giros de ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos .....	78
3.3.1.3	Plan de trabajo .....	79
3.3.1.4	Síntesis del tetrapéptido <b>67a</b> y sus derivados <b>67b</b> y <b>67c</b> .....	81
3.3.1.5	Estudio estructural de los péptidos <b>67a</b> , <b>67b</b> y <b>67c</b> .....	84
3.3.1.5.1	Coeficientes de temperatura .....	88
3.3.1.5.2	ROESY .....	89
3.4	SÍNTESIS Y APLICACIONES DE 1-AMINO-1-AMINOMETILCICLOHEXANO Y 4-AMINO-4-AMINOMETILPIPERIDINAS.....	93
3.4.1	Antecedentes y plan de trabajo .....	95
3.4.2	Síntesis de los peptidomiméticos <b>69</b> y <b>71</b> .....	98
3.4.2.1	Síntesis del peptidomimético <b>69</b> .....	98
3.4.2.2	Síntesis del peptidomimético <b>71</b> .....	99
3.4.3	Estudio estructural de los peptidomiméticos <b>69</b> y <b>71</b> .....	102
3.4.3.1	Peptidomimético <b>69</b> .....	102
3.4.3.1.1	Dilución seriada .....	103
3.4.3.1.2	Coeficientes de temperatura .....	104
3.4.3.1.3	Valoración con DMSO-d <sub>6</sub> .....	106

3.4.3.1.4	NOESY.....	107
3.4.3.2	Peptidomimético <b>71</b> .....	109
3.4.3.2.1	Dilución seriada.....	111
3.4.3.2.2	Coeficientes de temperatura.....	112
3.4.3.2.3	NOESY.....	114
3.4.4	Estudio de las propiedades catalíticas de los precursores <b>68</b> y <b>70</b> de los peptidomiméticos <b>69</b> y <b>71</b> .....	117
3.4.4.1	Antecedentes .....	117
3.4.4.2	Plan de trabajo .....	120
3.4.4.3	Estudio de la actividad catalítica de los compuestos <b>68</b> y <b>70</b> .....	120
<b>4</b>	<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>127</b>
<b>5</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>131</b>







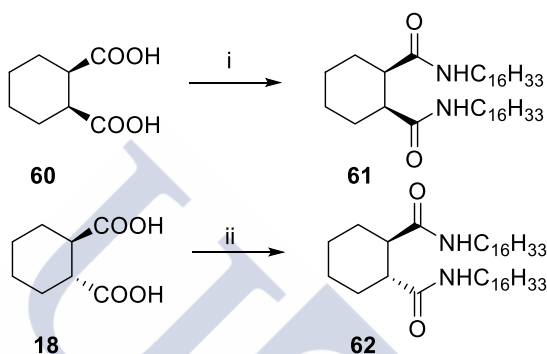
## Summary

The aim of this PhD thesis is to exploit some unexplored synthetic possibilities offered by (-)-shikimic acid.

This has been organized into the following specific chapters:

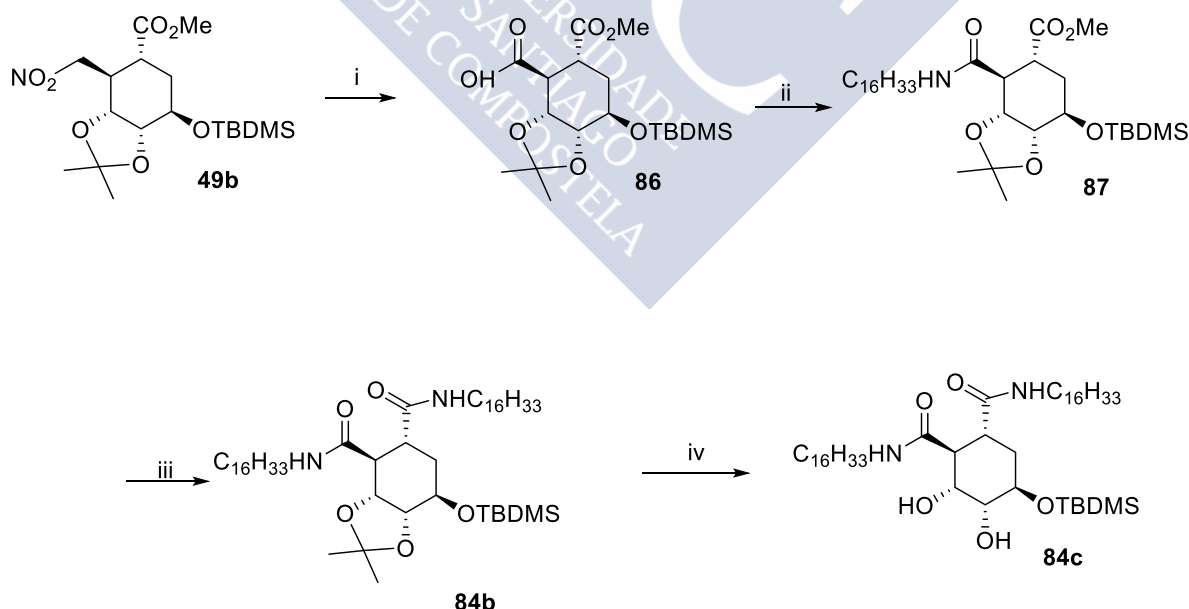
### (-)-SHIKIMIC ACID BASED CYCLOHEXANE-1,2-DICARBOXYLIC ACIDS AND ANALOGUES

Bisamides **61** and **62** were respectively prepared from the corresponding cyclohexane-1,2-dicarboxylic acids **60** and **18** and their gelling properties were studied.

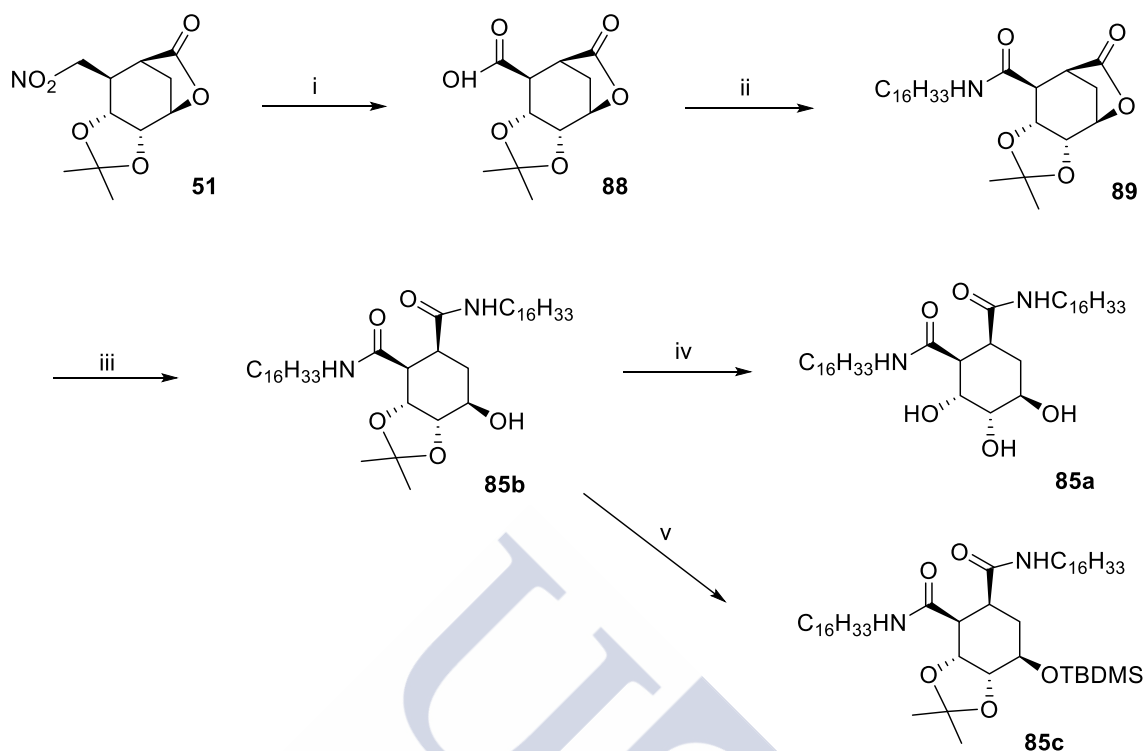


Scheme 1. Conditions: i) PyBOP, DIEA,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , rt, 4 h (49%). ii) PyBOP, DIEA,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , rt, 4 h (11%)

Polysubstituted bisamides **84b-c** and **85a-c** were respectively obtained from the (-)-shikimic acid derivatives **86** (Scheme 2) and **51** (Scheme 3) and their gelling properties were also studied.



Scheme 2. Conditions: i)  $\text{NaNO}_2$ , AcOH, DMSO, 35 °C, 72 h (55%). ii) PyBOP, DIEA,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , rt, 2 h (74%). iii) 2-hydroxypyridine,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ , THF, ref., 2 h (64%). iv) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), MeOH, rt, 12 h (47%)

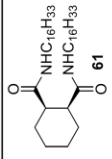
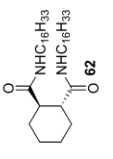
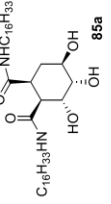
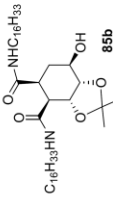
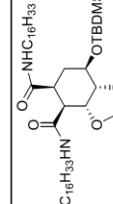
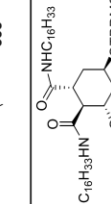
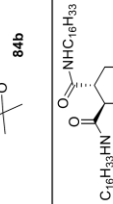


Scheme 3. Conditions: i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $35^\circ\text{C}$ , 72 h (76%). ii)  $\text{PyBOP}$ ,  $\text{DIEA}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , rt, 2 h (98%). iii) 2-hydroxypyridine,  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}$ ,  $\text{THF}$ , ref., 2 h (30%). iv)  $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1),  $\text{MeOH}$ , rt, 15 h (46%). v)  $\text{TBDMSCl}$ , imidazole,  $\text{DMF}$ , rt, 16 h (74%)

The gelling properties of the seven synthesized bisamides (**61**, **62**, **84b-c** and **85a-c**) were studied for a panel of solvents (pentane, 1,4-dioxane, toluene, ethyl ether, chloroform, ethyl acetate, tetrahydrofuran, dichloromethane, isopropanol, acetone, ethanol, methanol, acetonitrile and water). The results achieved are summarized in gelation table (page 3).

The gelling properties of unsubstituted bisamides **61** and **62** showed to be dependent on their *cis* and *trans* stereochemistry. Compound **61** showed to be a good organogelator for pentane and a moderate organogelator for 1,4-dioxane and toluene. Compound **62** showed to be a much better organogelator (excellent for 1,4-dioxane and toluene and very good for chloroform).

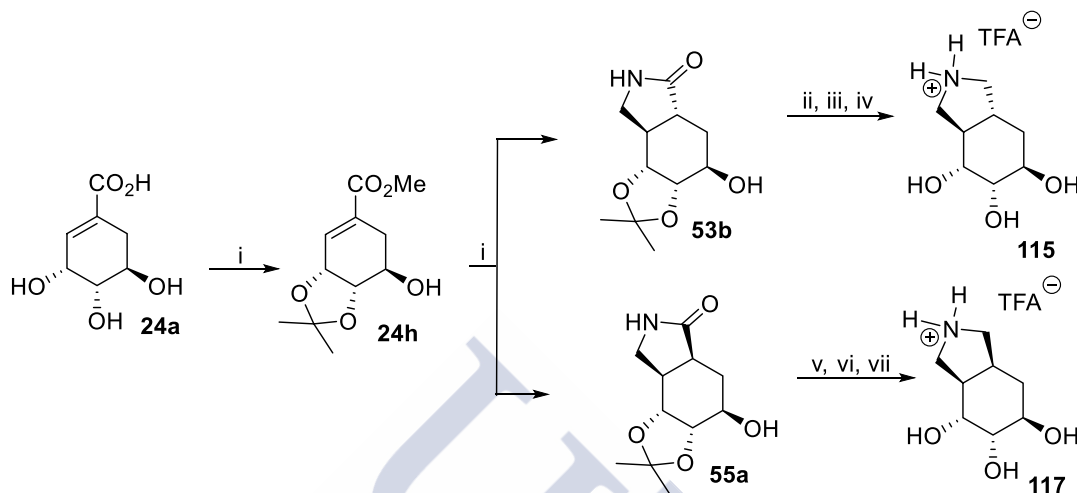
The gelling properties of polysubstituted bisamides **84b-c** and **85a-c** showed also to be dependent on the *cis* or *trans* stereochemistry at the stereocenters bearing the amide subunits but mainly on the protection of the hydroxyl groups. Thus, the fully protected bisamides **84b** and **85c** showed to be good organogelators for methanol and ethanol. Bisamide **85a**, bearing three free hydroxyl groups was not soluble in water and other polar solvents (alcohols included), but was able to gelate some apolar solvents (chloroform, toluene). Bisamides **84c** and **85b** with two protected or a free hydroxyl groups showed variable gelling properties both for apolar and polar solvents.

Compound	Pentane	1,4-Dioxane	Toluene	Et <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	AcOEt	THF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<sup>i</sup> PrOH	Acetone	EtOH	MeOH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
 <b>61</b>	30	51	100	I	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I
 <b>62</b>	I	3	7	I	18	I	I	I	I	I	I	I	I	I
 <b>85a</b>	I	102	82	I	82	I	S	S	I	I	I	I	I	I
 <b>85b</b>	I	51	102	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
 <b>85c</b>	83	S	S	S	S	100	S	S	100	S	21	17	S	S
 <b>84b</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	50	16	S	S
 <b>84c</b>	54	61	64	70	S	45	S	S	S	22	56	70	S	S

Gelation table. Gelling behavior of LMWOG (**61**, **62**, **84b-c** and **85a-c**). The dielectric constant increases from left to right; mgc in mg/mL. I= insoluble, S= soluble

### SYNTHESIS OF (-)-SHIKIMIC ACID BASED OCTAHYDROISOINDOLS OF POTENTIAL PHARMACOLOGICAL INTEREST

Previous work carried out by our research group allowed us bicyclic lactams **53b** and **55a** to be prepared from (-)-shikimic acid, as shown in Scheme 4.

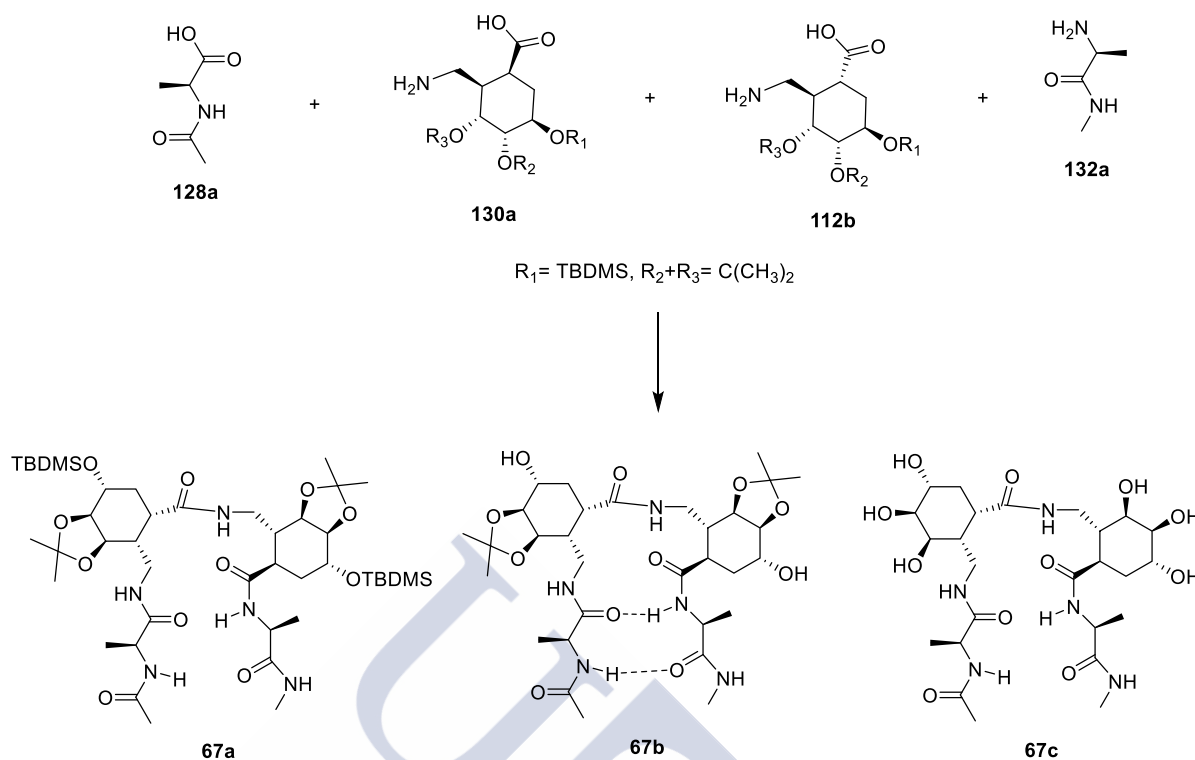


Scheme 4. Conditions: i) *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1543-1550. ii) DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 3 h (94%). iii)  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF, 0 °C to rt, 21 h (32%). iv) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), rt, 6 h (quantitative). v) DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 3 h (66%). vi)  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF, 0 °C to rt, 21 h (64%). vii) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), rt, 6 h (quantitative)

Our innovative work in this field consisted of the transformation of lactams **53b** and **55a** into the corresponding polyhydroxylated isoindols **115** and **117** (Scheme 4).

### SYNTHESIS OF PEPTIDES INCORPORATING POLYHYDROXYLATED 2-AMINOMETHYLCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACIDS

$\alpha,\gamma$ -Peptide **67a** and its derivatives **67b** and **67c** were prepared from the alanine derivatives **128a** and **132a** and the 2-nitromethylcyclohexanecarboxylic acids **130a** and **112b**, which, in turn, were previously obtained by our research group starting from (-)-shikimic acid (See Scheme 5 and *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1543-1550).

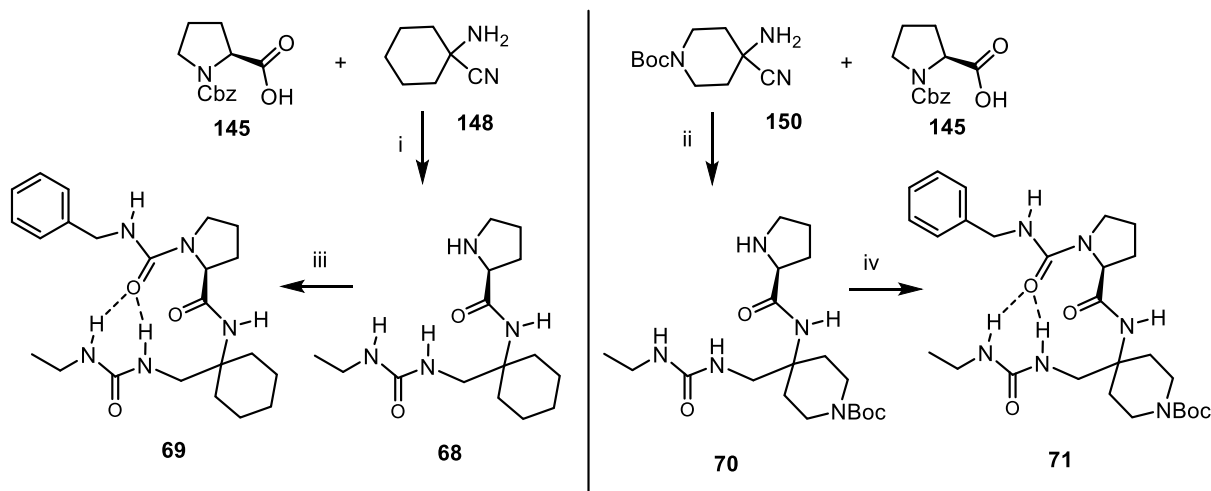


Scheme 5. Synthesis of peptides **67a-c**.

The NMR structural studies showed that the major conformation of dihydroxylated peptide **67b** is a  $\beta$ -hairpin, stabilized by the two hydrogen bonds showed as dotted lines in Scheme 5.

#### SYNTHESIS OF PEPTIDOMIMETICS INCORPORATING 1-AMINO-1-AMINOMETHYLCYCLOHEXANE AND 4-AMINO-4-AMINOMETHYLPYPERIDINE

Peptidomimetic **69** was prepared from Cbz-proline **145** and 1-aminonitrile **148**. Peptidomimetic **71** was similarly prepared from aminoazacyclohexanenitrile **150**. (Scheme 6).

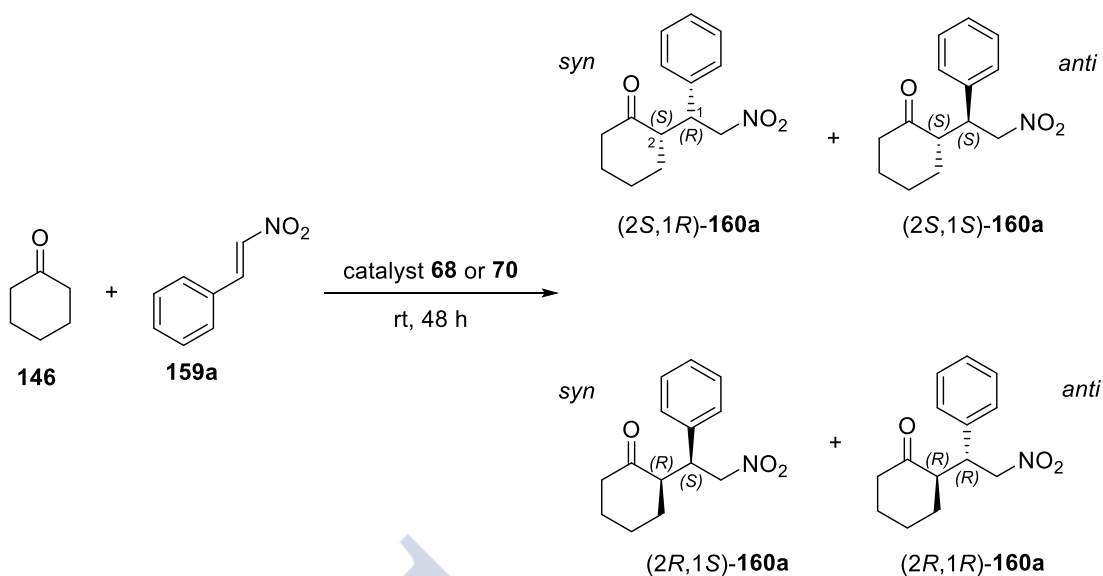


Scheme 6. Conditions: i) a. isobutyl chloroformate, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, 0 °C to rt, 5 h (73%); b.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ , MeOH dry, rt, 30 min. (68%); c.  $\text{Et-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, rt, 18 h (70%); d.  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  (10%), MeOH, rt, 30 min. ii) a. isobutyl chloroformate, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, 0 °C to rt, 18 h (79%); b.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ , MeOH dry, rt, 30 min. (34%); c.  $\text{Et-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, rt, 18 h (47%); d.  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  (10%), MeOH, rt, 30 min. iii)  $\text{Bn-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, rt, 18 h (48%). iv)  $\text{Bn-N}=\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dry, rt, 18 h (30%)

NMR structural studies allowed us to establish that a major conformation is present in both peptidomimetics. It consists of a  $\beta$ -hairpin that is stabilized by the hydrogen bonds showed as dotted lines in Scheme 6.

#### ORGANOCATALYTIC PROPERTIES OF THE PRECURSORS **68** AND **70** OF PEPTIDOMIMETICS **69** AND **71**

The novel proline-urea hybrids **68** and **70**, incorporate an 1-amino-1-aminomethylcyclohexane and a 4-amino-4-aminomethylpiperidine subunits, respectively. They were prepared as synthetic precursors of peptidomimetics **69** and **71** (Scheme 6) and their double induction organocatalytic properties for the Michael addition of cyclohexanone to  $\beta$ -nitrostyrene were studied (Scheme 7 and Table 1).

Scheme 7. Michael addition catalyzed by **68** or **70**

Catalyst	Yield	e.e.	Diastereomeric ratio <i>syn/anti</i>	Main product	$[\alpha]_D^{20}$
	79%	40%	25:1		-8.2
	98%	42%	87:1		-9.7

Table 1. Catalytic properties of compounds **68** and **70**

Catalyst **70** provides an excellent diastereomeric selectivity but both **68** and **70** showed a poor enantiomeric selectivity.







## 1 INTRODUCCIÓN



## 1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL

El ciclohexano es la unidad cíclica más abundante en los compuestos naturales, motivo por el cual ha recibido y continúa recibiendo una enorme atención sintética.

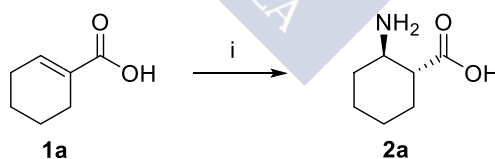
Dada la amplitud y diversidad de compuestos de naturaleza ciclohexánica, resulta materialmente imposible hacer referencia a todos ellos, incluso de manera concisa, motivo por el cual en esta introducción se incluye una breve referencia a aquellos que tienen relación directa con el contenido de esta tesis doctoral, muy específicamente los ácidos ciclohexenocarboxílicos y compuestos relacionados.

### 1.1.1 Ácidos ciclohexeno-1-carboxílicos: el ácido ciclohexeno-1-carboxílico y sus derivados

El ácido ciclohexenocarboxílico, representante más sencillo de esta familia de ácidos carboxílicos, combina dos elementos estructurales especialmente relevantes desde el punto de vista químico: un anillo de ciclohexano preformado y una subunidad de ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, disponible para llevar a cabo reacciones de adición de Michael, entre otras. Muchas de las posibilidades sintéticas que ello ofrece ya han sido estudiadas. Seleccionaremos algunas, por su conexión con esta tesis doctoral.

Dos tipos de derivados del ácido ciclohexenocarboxílico son los  $\beta$ - y los  $\gamma$ -aminoácidos ciclohexánicos. Hacemos referencia a ellos, dadas las investigaciones actuales de nuestro grupo en este campo.

La adición de Michael de amoníaco al ácido ciclohexenocarboxílico constituye un ejemplo temprano de síntesis de ácidos 2-aminociclohexanocarboxílicos,<sup>1</sup> de particular importancia en el campo de los  $\beta$ -aminoácidos, dado que estos aminoácidos han demostrado ser de gran interés, por ser los candidatos ideales para reemplazar  $\alpha$ -aminoácidos en cadenas peptídicas, con objeto de generar peptidomiméticos de interés farmacológico que permitan obviar las limitaciones que presentan los  $\alpha$ -péptidos para su empleo como fármacos, que son, fundamentalmente: baja biodisponibilidad, debido a su fácil degradación enzimática, y flexibilidad conformacional, que determina la existencia de efectos secundarios.



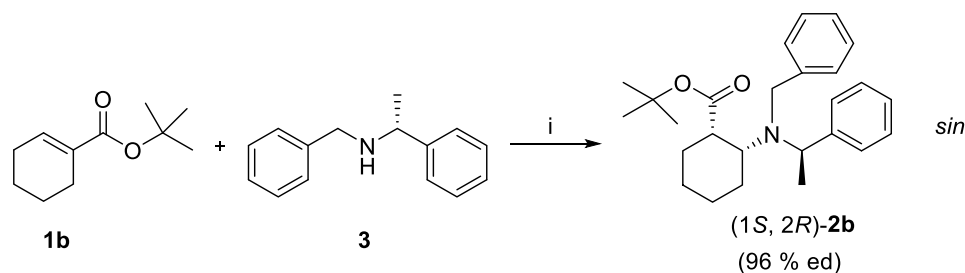
Esquema 1. Condiciones: i) NH<sub>4</sub>OH, H<sub>2</sub>O (42%)

Esta primera síntesis de  $\beta$ -aminoácidos cicloalcanicos, de simplicidad evidente, es poco eficiente, presentando la limitación adicional de permitir acceder únicamente al ácido *trans*-2-aminociclohexanocarboxílico, evidentemente como mezcla racémica.

Ello ha llevado a desarrollar variantes estereoselectivas de esta aproximación, siendo la aproximación de referencia la desarrollada por el profesor S. Davies (Esquema 2).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Plieninger, H.; Schneider, K. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1594-1599.

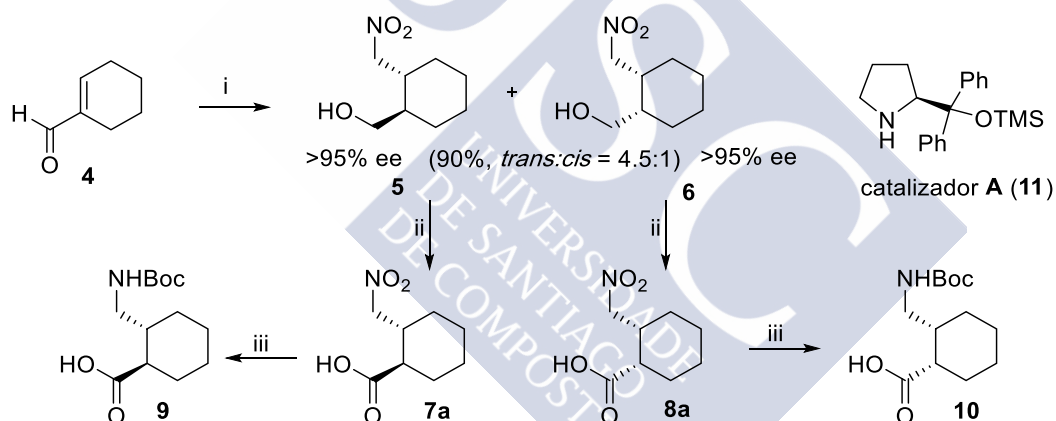
<sup>2</sup> Davies, S. G.; Dixon, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2629-2634.



Esquema 2. Condiciones: i)  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 21 h (47 %)

La reacción del ciclohexenoato de *tert*-butilo (**1b**) con la (*R*)-*N*-bencil-1-feniletan-1-amina (**3**, amina de Davies), condujo selectivamente a la formación del derivado **2b** del ácido (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanocarboxílico, con disposición *cis* de sus subunidades amino y carboxilo.

De mayor interés para nuestra tesis doctoral son los estudios de adición de Michael de nitroalcanos al ácido ciclohexenocarboxílico. Aunque la reacción no ha sido descrita como tal, probablemente por falta de reactividad del sistema carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, se han conseguido resultados satisfactorios cuando ha sido llevada a cabo indirectamente, haciendo reaccionar el nitroalcano con el ciclohexenocarbaldehído y oxidando luego el grupo aldehído a carboxilo. Un ejemplo representativo es el siguiente (Esquema 3):<sup>3</sup>

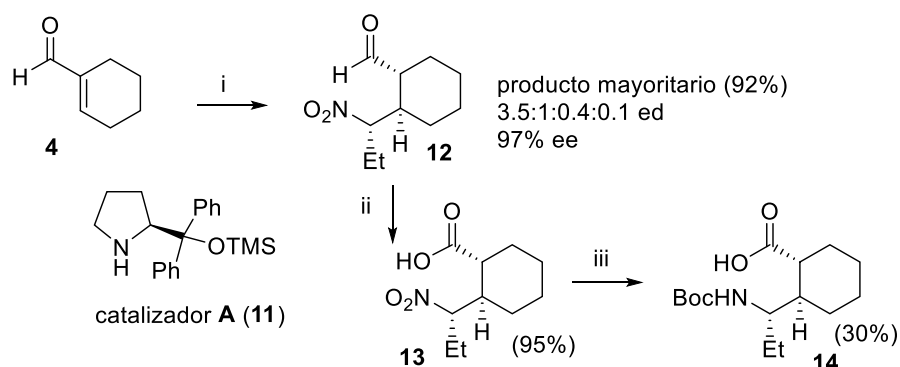


Esquema 3. Condiciones: i) a.  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , **A**,  $\text{Ph-COOH}$ ; b.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ii) a.  $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ; b. Cromatografía. iii) a.  $\text{H}_2$ , Pd/C; b. TBDMSCl,  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DIEA

Esta estrategia se ha extendido a nitroalcanos más complejos que el nitrometano. Específicamente, la reacción del ciclohexenocarbaldehído **4** con nitropropano permitió obtener mayoritariamente el producto de adición de Michael **12**, cuya oxidación con oxono dió lugar al  $\gamma$ -nitroácido correspondiente **13**, el cual, finalmente, se convirtió en el  $\gamma$ -aminoácido ciclohexánico **14**, mediante la secuencia de tres pasos indicada en el Esquema 4.<sup>4</sup>

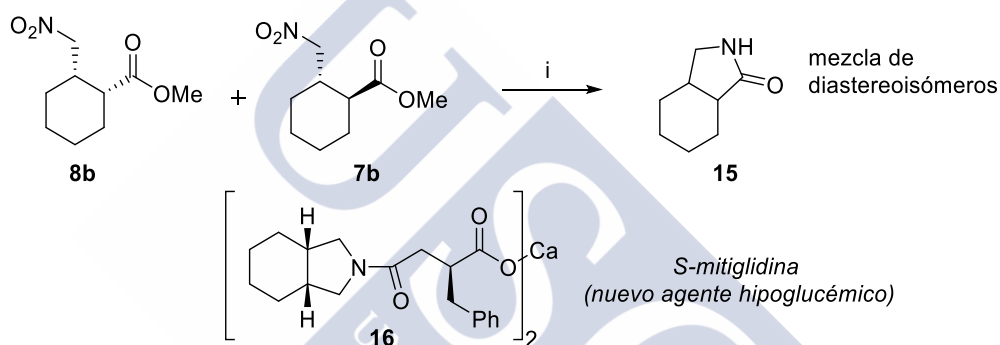
<sup>3</sup> Guo, L.; Zhang, W.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2582-2585.

<sup>4</sup> Giuliano, M. W.; Maynard, S. J.; Almeida, A. M.; Guo, L.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15046-15053.



Esquema 4. Condiciones: i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ , A, Ph-COOH, NMM, EtOH, t.a. ii) Oxono, DMF, t.a. iii) a. Zn polvo, HCl, i-PrOH/H<sub>2</sub>O, t.a.; b. TBDMSCl, i-Pr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; c. Boc<sub>2</sub>O

Uno de los problemas que plantea la química de  $\gamma$ -aminoácidos es su gran tendencia a transformarse en lactamas, como se pone de manifiesto con el ejemplo del Esquema 5.<sup>5</sup>



Esquema 5. Condiciones: i)  $\text{H}_2/\text{Ni-Raney}$ , MeOH, t.a. (84%)

Esta tendencia a la lactamización ha sido aprovechada para preparar la sal cálcica de la (S)-mitiglidina (Esquema 5), un nuevo agente hipoglucémico, que estimula la entrega de insulina, habiendo demostrado ser útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2.<sup>6</sup>

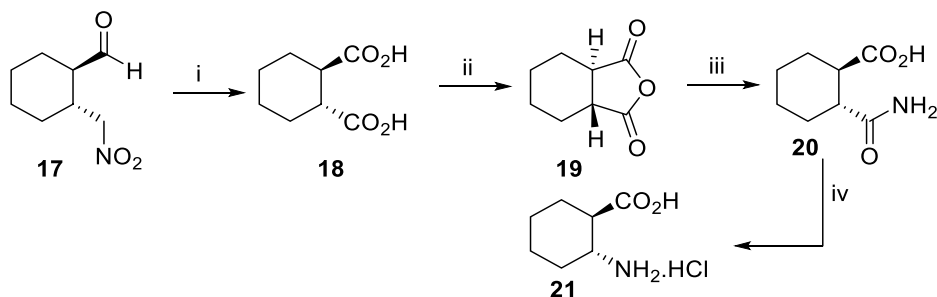
Como una aplicación adicional, los ácidos 2-nitrometilciclohexanocarboxílicos han sido convertidos fácilmente en los correspondientes ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos, al ser sometidos a una reacción de Nef (Esquema 6).<sup>7</sup> Estos ácidos dicarboxílicos han resultado ser de utilidad para sintetizar  $\beta$ -aminoácidos, como se ejemplifica con la síntesis del ácido *trans*-2-aminociclohexanocarboxílico **21** recogido en el Esquema 6.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Johnson, M. R.; Gauuan, J. F.; Guo, C.; Guzzo, P. R.; Le, V.-D.; Shenoy, R. A.; Hamby, J.; Roark, H.; Stier, M.; Mangette, J. E. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 2769-2793.

<sup>6</sup> Sastry, T. U.; Rao, K. N.; Reddy, T. A.; Gandhi, P. *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 2417-2421.

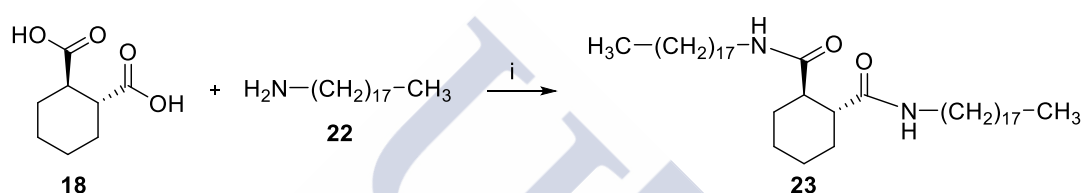
<sup>7</sup> Malihi, F. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 996-1013.

<sup>8</sup> Berkessel, A.; Glaubitz, K.; Lex, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2948-2952.



Esquema 6. Condiciones: i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{DMSO}$ . ii)  $\text{AcCl}$ . iii)  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . iv)  $\text{PIFA}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

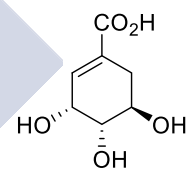
También se ha descrito que las amidas de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos con cadenas alquílicas largas, como la recogida en el Esquema 7, tienen importantes aplicaciones, al incrementar la viscosidad de una diversidad de líquidos.<sup>9</sup>



Esquema 7. Condiciones: i)  $\text{DCC}$ ,  $\text{THF}$ ,  $t.a.$

### 1.1.2 Ácidos ciclohexen-1-carboxílicos: el ácido (-)-shikímico

Se han descrito diversos ácidos ciclohexenocarboxílicos sustituidos, siendo especialmente relevante en términos generales, así como por su interés para nuestra tesis doctoral, el ácido (-)-shikímico.<sup>10</sup> Se trata de un compuesto natural, aislado por primera vez en 1885 a partir del *Illicium religiosum*, que se encuentra ampliamente distribuido en las hojas de muchas plantas y en microorganismos (bacterias), pero en cantidades limitadas.

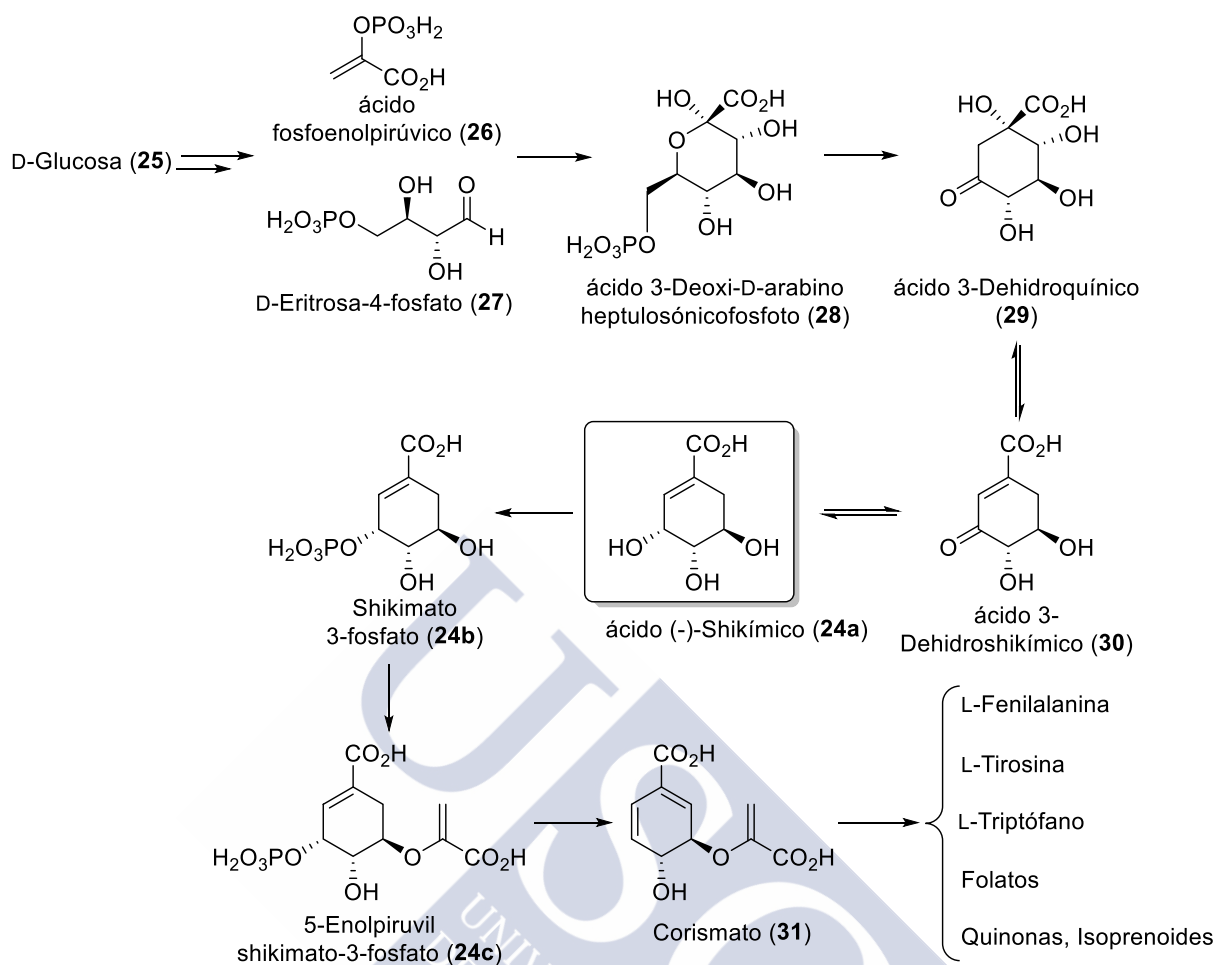


ácido (-)-shikímico (**24a**)

El ácido (-)-shikímico es un intermedio hidroaromático que da nombre a una ruta metabólica, la ruta del ácido shikímico (Esquema 8), en la que se biosintetizan aminoácidos aromáticos (L-fenilalanina, L-tirosina y L-triptófano), lignina y la mayoría de los alcaloides de plantas y microorganismos (Esquema 8). Actúa también como precursor de ácidos cinámicos y flavonoides, como las flavonas, las antocianinas, los flavonoles y los taninos. Además, facilita la asimilación de ácido fólico, alcaloides y vitaminas por dichos organismos.

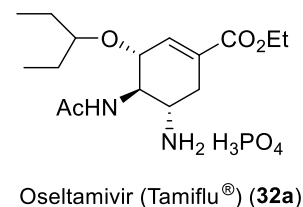
<sup>9</sup> Doherty, M. D.; Lee, J. J.; Dhuwe, A.; O'Brien, M. J.; Perry, R. J.; Beckman, E. J.; Enick, R. M. *Energy & Fuels* **2016**, *30*, 5601-5610.

<sup>10</sup> Selección de reviews sobre el ácido (-)-shikímico: a) Bohm, B. A. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 435-466. b) Campbell, M. M.; Sainsbury, M.; Searle, P. A. *Synthesis* **1993**, 179-193. c) Jiang, S.; Singh, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4697-4753. d) Estévez, A. M.; Estévez, R. J. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 1443-1454. e) Ghosh, S.; Chisti, Y.; Banerjee, U. C. *Biotechnology Advances* **2012**, *30*, 1425-1431. f) Díaz Quiroz, D. C.; Carmona, S. B.; Bolívar, F.; Escalante, A. *Research and Reports in Medicinal Chemistry* **2014**, *4*, 35-46.

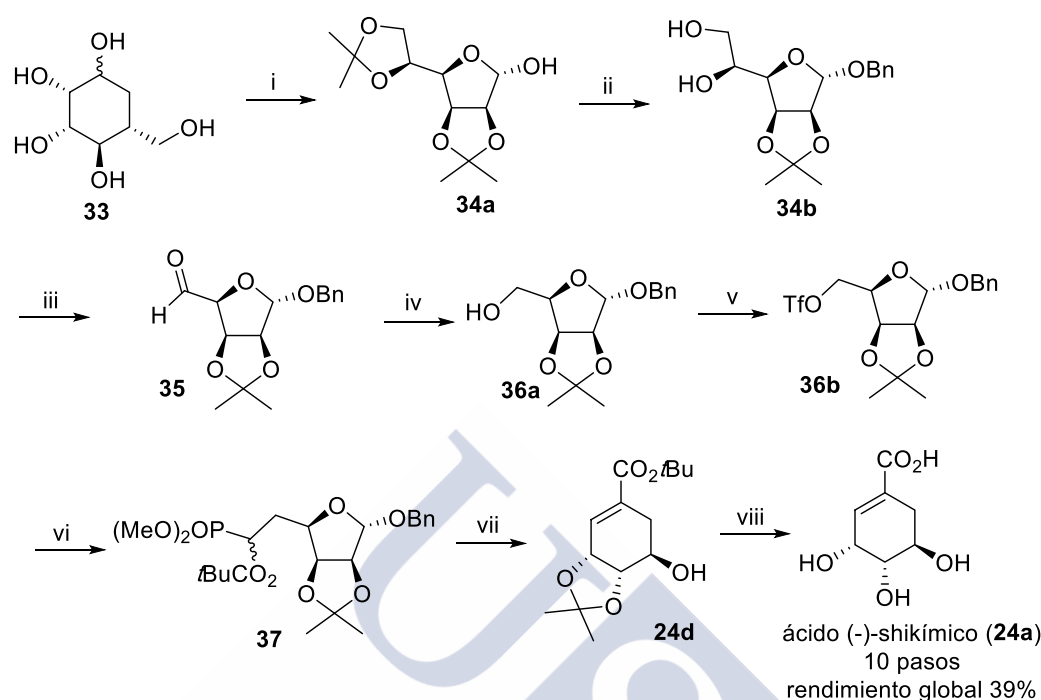


Dado que la ruta biogénica del shikimato no está presente en los mamíferos, existe un gran potencial para el diseño y síntesis de inhibidores enzimáticos que bloqueen selectivamente transformaciones enzimáticas específicas de esta ruta. Ello ha llevado a desarrollar agentes antifúngicos y antibacterianos, así como herbicidas, que interfieren en transformaciones de esta ruta, sin tener efectos negativos en los mamíferos, como el herbicida comercial Roundup, un inhibidor específico de la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa, en la ruta del shikímico.

El propio ácido (-)-shikímico tiene interesantes propiedades biológicas. Pero la razón fundamental de la importancia que ha adquirido en los últimos años se debe a que se usa como sustancia de partida para la síntesis industrial del antiviral oseltamivir (**32a**, Tamiflu®), que ha demostrado ser de utilidad para combatir el virus H5N1, causante de la gripe aviar. Esta importante aplicación ha provocado un incremento espectacular de la demanda de ácido shikímico, que no puede ser cubierta por el aislado de las plantas. Ello ha llevado a estudiar intensamente métodos sintéticos y biosintéticos de preparación de este compuesto. La primera síntesis se llevó a cabo en 1960, usando la reacción de Diels-Alder para formar el anillo de seis miembros, pero tanto esta aproximación, como variantes de síntesis de Diels-Alder más eficientes no permitieron lograr rendimientos de esta reacción clave superiores al 55%. Se ensayaron también síntesis a partir



de benzeno, a partir de D-manosa y de ácido (-)-quínico, entre otras. Una síntesis ilustrativa, llevada a cabo por el professor Fleet, es la incluida en el Esquema 9.<sup>11</sup>



Se trata de un ejemplo representativo de la utilidad de los hidratos de carbono para generar compuestos carbocíclicos altamente funcionalizados, en el que la formación del carbociclo se lleva a cabo mediante reacciones intramoleculares de tipo aldólico o similares.

Sin embargo, la producción de ácido (-)-shikímico por métodos químicos es demasiado cara para propósitos comerciales. Consecuentemente, el aislamiento a partir del fruto del anís estrellado continuó siendo la principal fuente comercial,<sup>12</sup> hasta la alternativa actual constituida por un proceso de fermentación microbiana de la D-glucosa, usando una bacteria *E. coli* recombinante.<sup>13</sup>

### 1.1.3 Aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico: antecedentes

Hoy en día el ácido (-)-shikímico está disponible comercialmente a precios asequibles, lo que ha permitido emplearlo como sustancia de partida para la preparación de diversos fármacos y productos naturales. Sin embargo, hasta el momento se ha hecho un uso limitado de las importantes posibilidades sintéticas que ofrece este ácido, debidas a sus propiedades estructurales. Su estructura incluye una subunidad de ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado propia

<sup>11</sup> Fleet, G. W. J.; Shing, T. K. M.; Warr, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 905-908.

<sup>12</sup> Just, J.; Deans, B. J.; Olivier, W. J.; Paull, B.; Bissember, A. C.; Smith, J. A. *Organic Letters* **2015**, 17, 2428-2430.

<sup>13</sup> a) Draths, K. M.; Knop, D. R.; Frost, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1603-1604. b) Knop, D. R.; Draths, K. M.; Chandran, S. S.; Barker, J. L.; von Daeniken, R.; Weber, W.; Frost, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10173-10182. c) Leuenberger, H. G. W.; Matzinger, P. K.; Wirz, B. *Chimia* **1999**, 53, 536-540.



de los ácidos ciclohexenocarboxílicos, presentando tres ventajas adicionales: a) la presencia de un anillo de ciclohexano preformado; b) tres grupos hidroxilo en disposiciones espaciales definidas, útiles para generar derivados hidrófilos o lipófilos, según se encuentren libres o protegidos; y c) posibilidades sintéticas derivadas de la degradación de este sistema trihidroxilado.

La Figura 1 incluye una selección de fármacos y productos naturales sintetizados a partir de ácido (-)-shikímico, haciendo uso de estas potencialidades sintéticas: fosfato de oseltamivir (**32a**),<sup>14</sup> zeilenona (**38**),<sup>15</sup> 1 $\alpha$ ,dihidroxi-19-norvitamina D3 (**39**),<sup>16</sup> (+)-valiolamina (**40**)<sup>17</sup> y (-)-MK7607 (**41a**).<sup>18</sup>

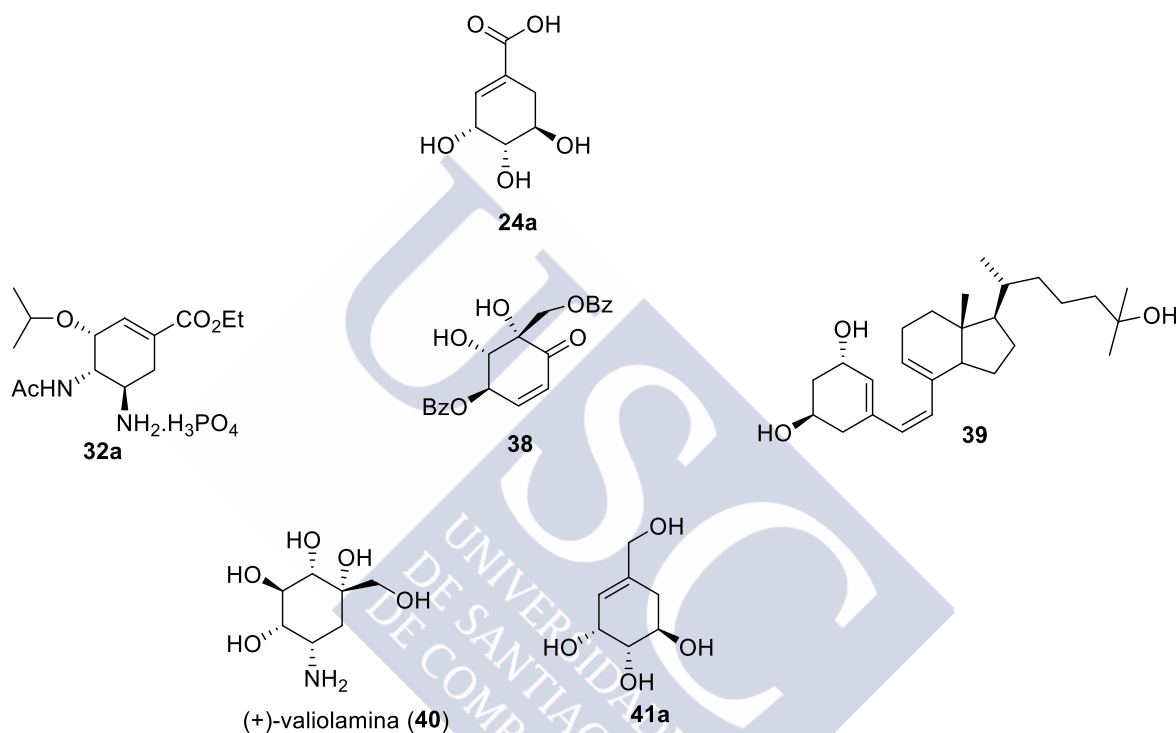


Figura 1

Se incluyen, a título ilustrativo, una síntesis industrial del Oseltamivir<sup>19</sup> (Esquema 10) y de azepanos polihidroxilados<sup>20</sup> (Esquema 11):

<sup>14</sup> a) Liang-Deng, N. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 742-747. b) Liang-Deng, N. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1692-1699.

<sup>15</sup> a) Yan, S. L. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1459-1461. b) An, L. *et al. Tetrahedron* **2004**, 60, 3689-3694.

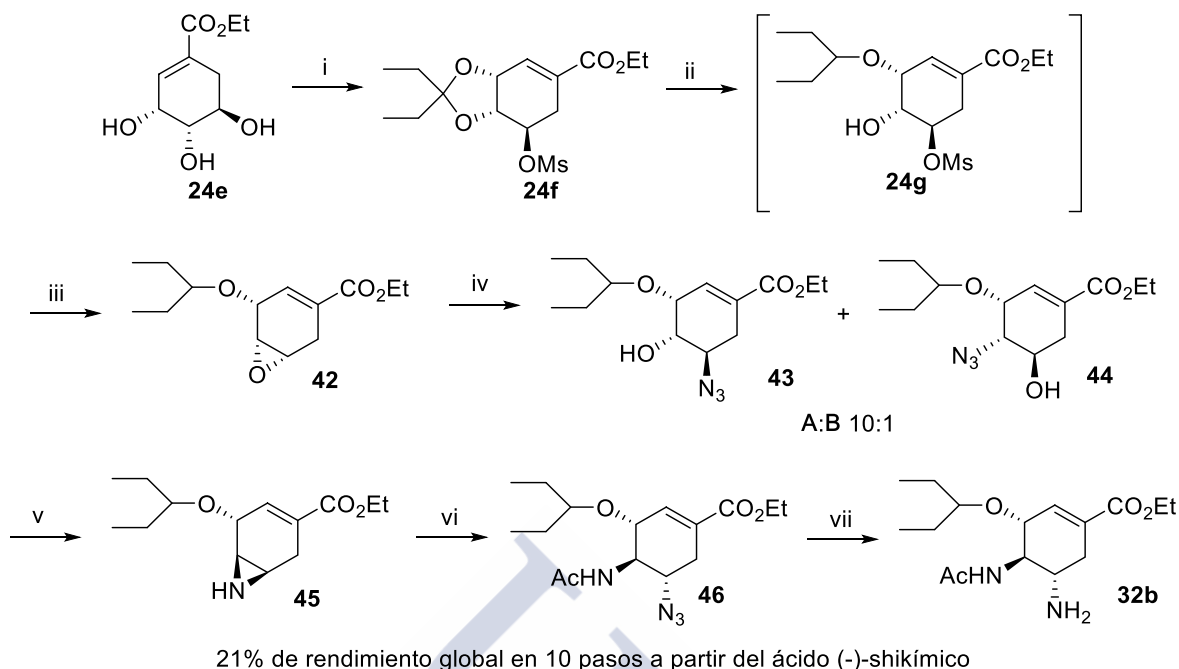
<sup>16</sup> Sarandeses, L. A.; Mascareñas, J. L.; Castedo, L.; Mouriño, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5445-5448.

<sup>17</sup> a) Quan, N.; Ni, L.-D.; Zhu, R.-H.; Shi, X.-X.; Ding, W.; Lu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6389-6396. b) Ding, W. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 1037-1042.

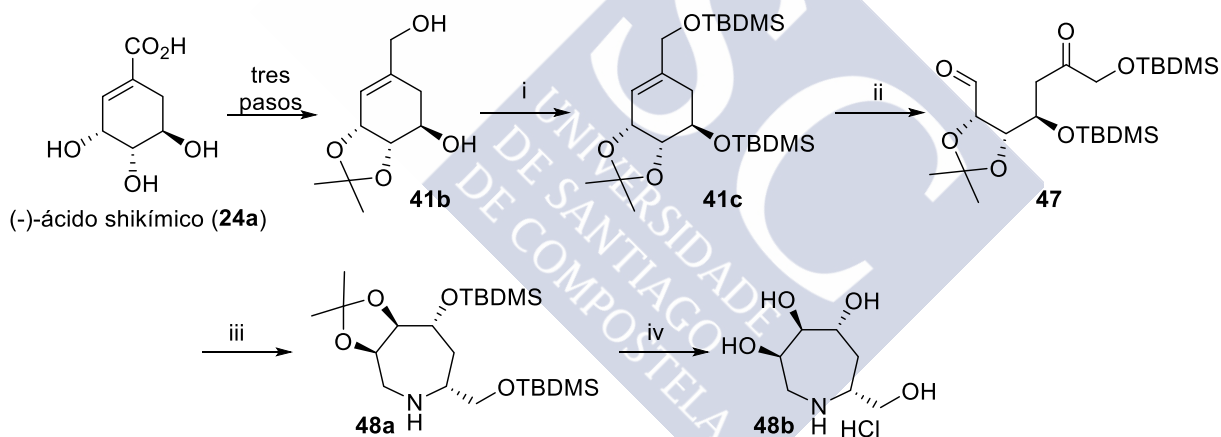
<sup>18</sup> Song, C.; Jiang, S.; Singh, G. *Synlett* **2001**, 12, 1983-1985.

<sup>19</sup> a) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 681-690. b) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Shultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4545-4550.

<sup>20</sup> Gonzalez-Castro, M. A.; Poole, D. L.; Estévez, J. C.; Fleet, G. W. J.; Estévez, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 320-323.



Esquema 10. Condiciones: i) a. EtOH,  $\text{SOCl}_2$ ; b. 3-pentanona, TsOH; c. MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ . ii) TMSOTf,  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ . iii)  $\text{KHCO}_3$ , EtOH. iv)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH. v)  $\text{Me}_3\text{P}$ . vi) a.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , DMF; b.  $\text{Ac}_2\text{O}$ . vii) a.  $\text{H}_2$ , Ni-Raney, EtOH; b.  $\text{H}_3\text{PO}_4$



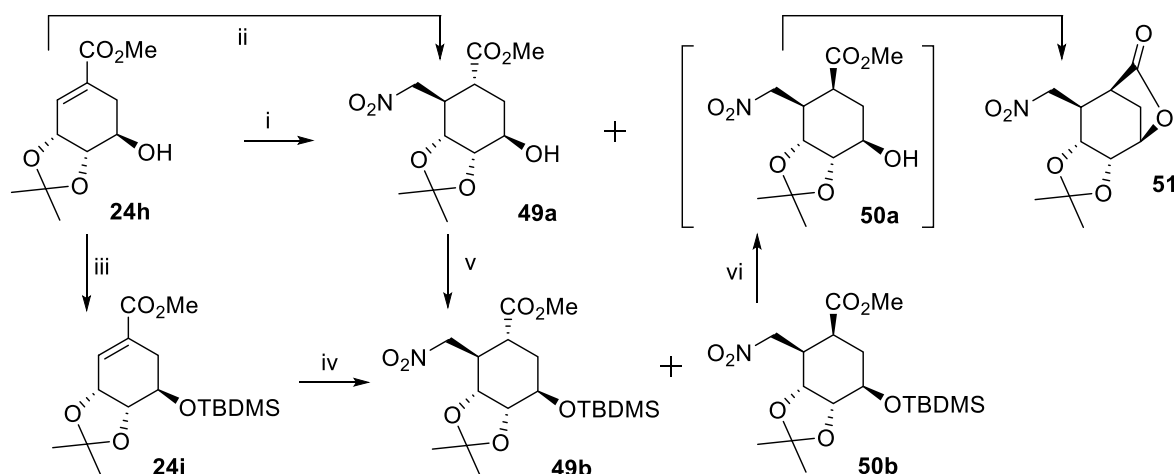
Esquema 11. Condiciones: i) TBDMSCl, Imidazol, DMF, t.a., 15 h. ii)  $\text{O}_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 15 min. iii)  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $\text{NaCNBH}_3$ , MeOH, t.a., 2 h. iv) HCl ac. 6 N, MeOH, 24 h

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente la primera síntesis de ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos polihidroxilados a partir del ácido (-)-shikímico (Esquema 12).<sup>21</sup> Nuestro plan sintético implica una adición de Michael de nitrometano a un alquil shikimato, seguido de la reducción del grupo nitro a amino.<sup>22,23</sup>

<sup>21</sup> González, M. A.; Estévez, A. M.; Campos, M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 1543-1550.

<sup>22</sup> a) Szakonyi, Z.; Csör, Á.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4846-4852. b) Giuliano, M. W.; Maynard, S. J.; Almeida, A. M.; Guo, L.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15046-15053.

<sup>23</sup> a) Aguilera, J.; Favier, I.; Sans, M.; Mor, A.; Alvarez-Larena, A.; Illa, O.; Gomez, M.; Ortuño, R. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 810-819. b) Szakonyi, Z.; Balazs, A.; Martinek, T. A.; Fülöp, Ferenc *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, 21, 2498-2504. c) Izquierdo, S.; Aguilera, J.; Buschmann, H. H.; Garcia, M.; Torrens, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 651-653.



Esquema 12. Condiciones: i)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , DBU, t.a., 48 h (**51**: 45%; **49a**: 35%). ii)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , TBAF (1 M en THF), THF, reflujo, 16 h (56%). iii) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h (86%). iv)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , DBU, t.a., 48 h (**50b**: 45%; **49b**: 35%). v) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h (90%). vi) TBAF (1 M en THF), t.a., 12 h (cuantitativo)

La adición de Michael de nitrometano al derivado **24h**<sup>24</sup> del ácido (-)-shikímico, usando DBU como base, dio lugar a una mezcla del  $\gamma$ -nitroéster **49a** (35%) y la lactona bicíclica **51** (45%), cuyas estereoquímicas absolutas respectivas fueron inequívocamente establecidas mediante experimentos de rayos X. La formación de la lactona **51** podría explicarse en términos de una lactonización espontánea de  $\gamma$ -nitroéster **50a** en las condiciones de reacción. Alternativamente, cuando esta reacción se llevó a cabo calentando a reflujo una mezcla del shikimato **24h**, nitrometano y TBAF en THF, el único producto de reacción obtenido fue **49a**. En un tercer experimento, dirigido a evitar esta lactonización indeseada, la protección ortogonal del grupo OH libre del derivado **24h**<sup>25</sup> de ácido shikímico, por tratamiento con TBDMSCl, seguida por la reacción del derivado **24i** resultante con nitrometano, en las mismas condiciones que para **24h**, proporcionó una mezcla epimérica de los  $\gamma$ -nitroésteres **49b** (35%) y **50b** (45%). Las estructuras de **49b** y **50b** se establecieron de la siguiente manera: el tratamiento de *trans*- $\gamma$ -nitroéster **49a** con TBDMSCl proporcionó el éster de ácido 2-nitrometilciclohexanocarboxílico **49b**. Por otra parte, la reacción del *cis*- $\gamma$ -nitroéster **50b** con TBAF dio lugar a la lactona **51** a través del  $\gamma$ -nitroéster **50a**, como se esperaba.

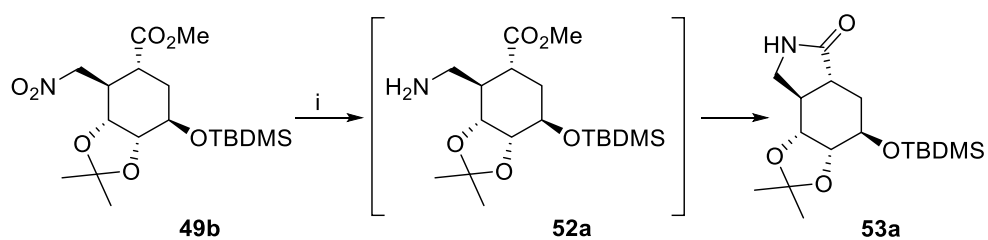
De acuerdo con nuestro plan, se llevó a cabo la transformación de  $\gamma$ -nitroéster **49b** en el  $\gamma$ -aminoácido **52a** ortogonalmente protegido (Esquema 13). Como se esperaba, la hidrogenación catalítica<sup>23</sup> de **49b** dio lugar a la formación directa de la  $\gamma$ -lactama **53a**, como resultado de la ciclación espontánea del  $\gamma$ -aminoácido **52a** formado inicialmente.

La reducción del grupo nitro de la lactona **51**, mediante una hidrogenación catalítica, dio lugar a la  $\gamma$ -lactama **55a** (Esquema 14), en esta ocasión también, por la ciclación espontánea del intermedio  $\gamma$ -aminoácido **54** formado.<sup>26</sup>

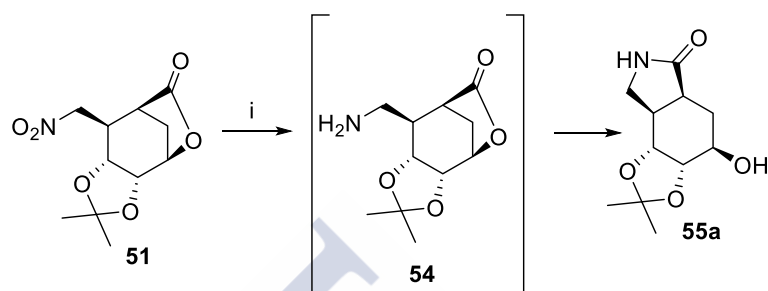
<sup>24</sup> a) Ordoñez, M.; Cativiela, C.; Romero-Estudillo, I. *Tetrahedron: Asymm.* **2016**, 27, 999-1055. b) Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1656-91.

<sup>25</sup> a) Payne, R. J.; Bulloch, E. M. M.; Toscano, M. M.; Jones, M. A.; Kerbarh, O.; Abell, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2421-2429. b) Chahoua, L.; Baltas, M.; Gorrichon, L.; Tisnes, P.; Zedde, C. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5798-5801.

<sup>26</sup> Marcos Alejandro González Castro. Tesis doctoral. Universidade de Santiago de Compostela. **2014**.



Esquema 13. Condiciones: i)  $H_2$  ( $P=1$  atm), Ni-Raney, MeOH, t.a., 12 h, (98%)



Esquema 14. Condiciones: i)  $H_2$  ( $P=1$  atm), Ni-Raney, MeOH, t.a., 18 h (98%)



## 2 OBJETIVOS



Esta tesis doctoral tiene como objetivo genérico dar continuidad a los trabajos de nuestro grupo de investigación destinados a aprovechar la gran potencialidad sintética del ácido (-)-shikímico, para desarrollar aplicaciones sintéticas todavía no exploradas, de utilidad en Química Biológica y en el campo de los Materiales Moleculares.

Nos hemos propuesto también contribuir a una temática de investigación reciente en nuestro grupo, relativa a la síntesis y aplicaciones de ácidos 2-aminometilciclohexano y 2-aminometilazaciclohexanocarboxílicos.

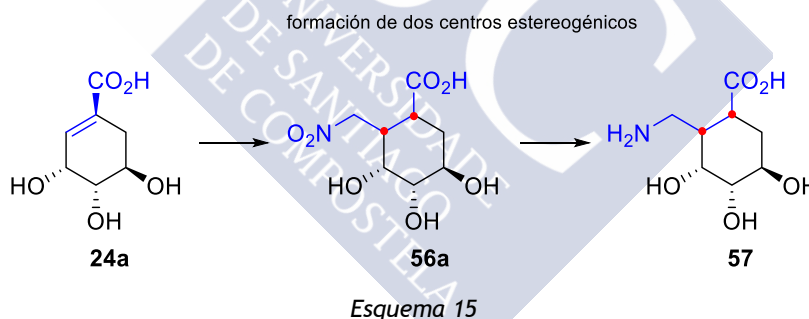
Este objetivo genérico se ha concretado en los siguientes objetivos específicos.

## 2.1 NUEVAS APLICACIONES SINTÉTICAS DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO

Como se ha indicado, el ácido (-)-shikímico **24a** (ASKM) es una sustancia natural de escasa presencia en las plantas, que hoy en día es comercialmente asequible, al haberse desarrollado diversos métodos de síntesis, que permiten disponer del compuesto en cantidades suficientes a precios razonables.

También se ha mencionado que se trata de un compuesto que reúne propiedades estructurales que lo hacen atractivo como bloque sintético quiral. Consisten en: la presencia de un anillo ciclohexánico con tres sustituyentes hidróxilo en disposiciones espaciales definidas y una subunidad de ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, lo que abre la posibilidad de llevar a cabo numerosas reacciones propias de esta agrupación estructural.

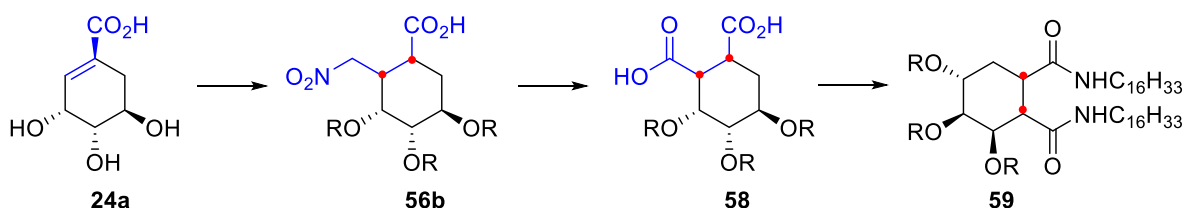
Nuestro grupo de investigación ha desarrollado una síntesis total de  $\gamma$ -aminoácidos **57** derivados del ASKM (Esquema 15), que incluye como etapa clave la adición de Michael de nitrometano, seguida de la reducción del grupo nitro a amino.



Nosotros nos hemos propuesto dar continuidad a estos trabajos, mediante la formulación de los subobjetivos 2.1.1., 2.1.2 y 2.1.3.

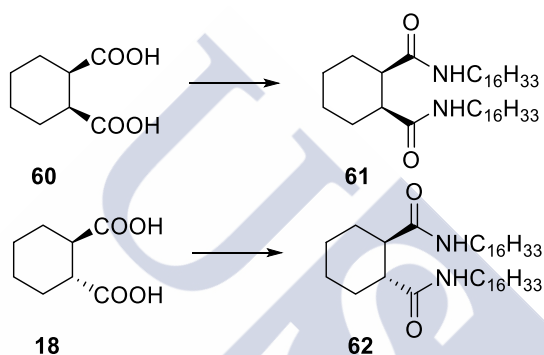
### 2.1.1 Síntesis y estudio de las propiedades gelificantes de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos y análogos derivados del ácido (-)-shikímico

Teniendo en cuenta las innumerables posibilidades sintéticas que ofrece el ácido (-)-shikímico, decidimos llevar a cabo la síntesis de ciclohexano-1,2-diamidas **59** recogidas en el Esquema 16, para el posterior estudio de sus propiedades gelificantes.



Esquema 16

Con objeto de adquirir formación previa sobre estudios de geles, aspecto que el grupo de investigación aborda por primera vez, se decidió estudiar previamente el caso de las 1,2-diamidas ciclohexánicas **61** y **62**, de probable fácil preparación a partir de los ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos correspondientes **60** y **18**, que son productos comerciales (Esquema 17).

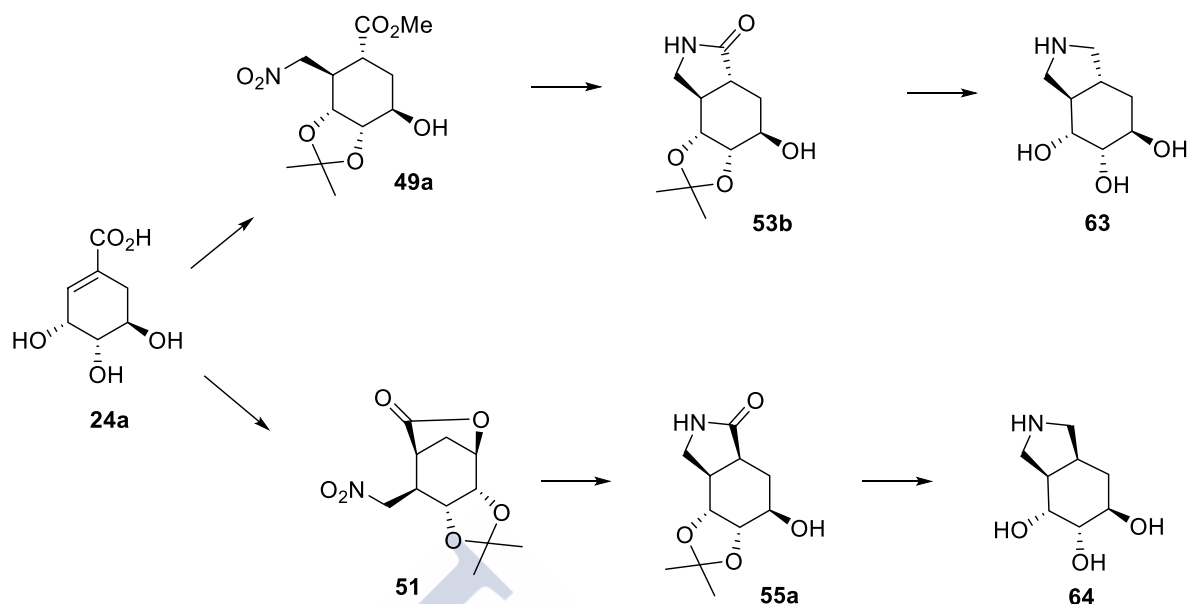


Esquema 17

### 2.1.2 Síntesis y estudios biológicos de octahidroisindoles derivados del ácido (-)-sikímico

Como una contribución adicional a los estudios de nuestro grupo de investigación sobre aplicaciones sintéticas del ácido (-)-shikímico, nos hemos propuesto sintetizar los octahidroisindoles polihidroxilados **63** y **64** (Esquema 18), para un estudio posterior de sus propiedades farmacológicas.



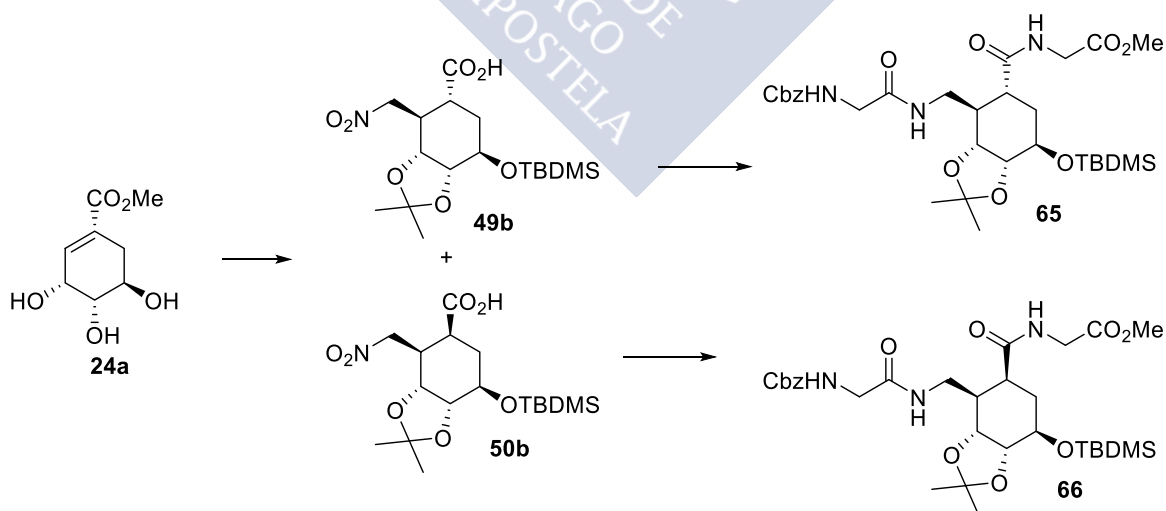


Esquema 18

La preparación se llevará a cabo por reducción de las  $\gamma$ -lactamas correspondientes, obtenidas previamente por nuestro grupo (Esquema 13 y Esquema 14), de acuerdo con las indicaciones recogidas en el Esquema 18.

### 2.1.3 Síntesis de péptidos de ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos polihidroxilados

Como ya se ha indicado, nuestro grupo de investigación ha desarrollado la síntesis estereoselectiva de ácidos 2-aminometilciclohexánicos polihidroxilados y un protocolo específico de incorporación eficiente en péptidos, recogida en el Esquema 19.



Esquema 19

Como una aplicación de estos estudios, nos hemos propuesto sintetizar el  $\alpha,\gamma$ -péptido **67c** y sus precursores **67a** y **67b**, con objeto de estudiar sus propiedades estructurales (Figura 2).

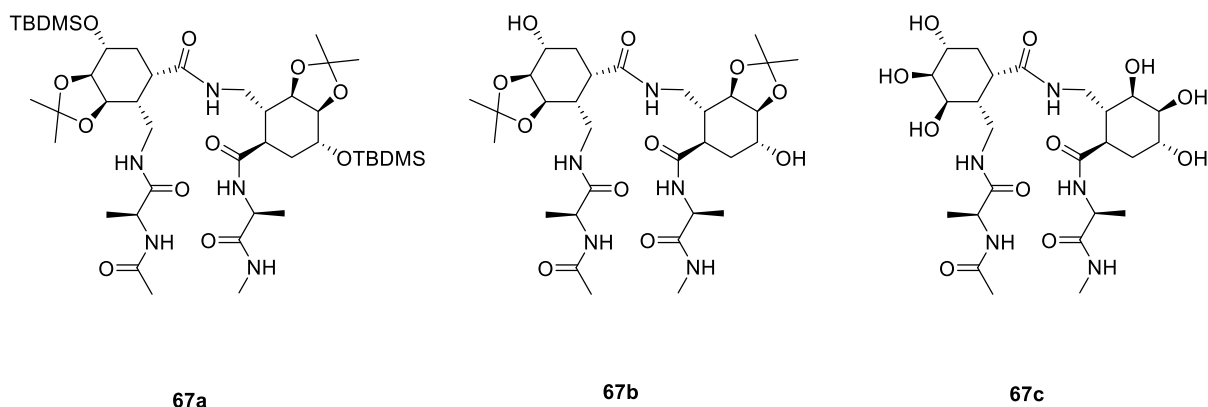
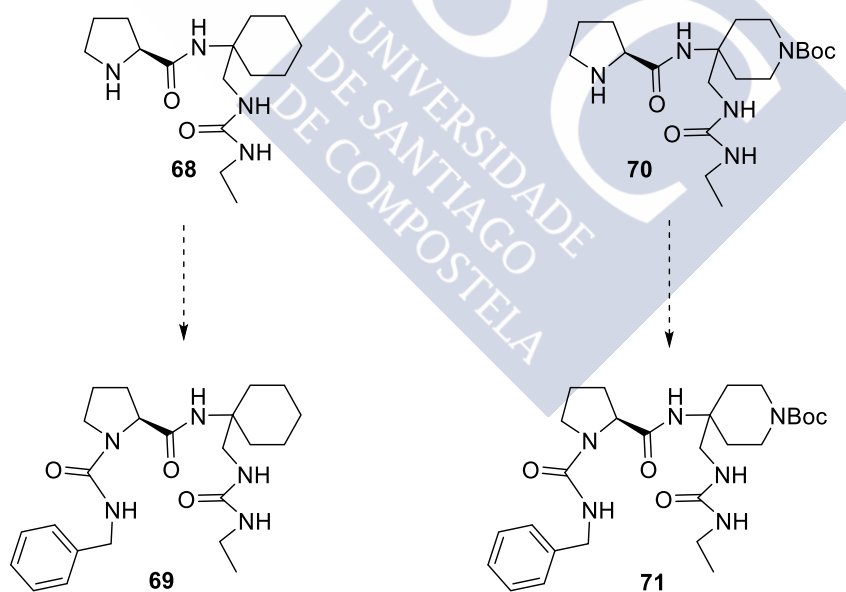


Figura 2

Nos proponemos confirmar el previsible plegado de estos tres nuevos péptidos como giros  $\beta$ .

## 2.2 SÍNTESIS Y APLICACIONES DE 1-AMINOMETILCICLOHEXILAMINAS Y 4-AMINO-4-AMINOMETILPIPERIDINAS

Se pretende abordar la síntesis y el estudio estructural de la nueva 1-aminometilciclohexilamina compleja **69** y de su azaanálogo **71** (Esquema 20), con el objeto de estudiar sus propiedades estructurales, concretamente su posible plegado como giros  $\beta$ .



Esquema 20

Adicionalmente, se estudiarán las propiedades organocatalíticas de los precursores de estos dos peptidomiméticos, las prolinas complejas **68** y **70**.



### 3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS





### **3.1 SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES GELIFICANTES DE LAS CICLOHEXANO-1,2-DICARBOXAMIDAS**



### 3.1.1 Introducción general sobre geles

Un gel, del participio latino *gelare* (helar), es un sistema coloidal donde la fase continua es sólida y la dispersa es líquida.<sup>27</sup> También puede ser una sustancia que posee una estructura continua con dimensiones macroscópicas, que debe ser permanente en la escala de tiempo de un experimento analítico y es un sólido respecto de su comportamiento reológico.<sup>28</sup> Y también se puede definir como un sistema coloidal de aspecto sólido, que fluye al someterlo a esfuerzos relativamente débiles.<sup>29</sup>

Desde el punto de vista de sus propiedades físicas podría decirse que se trata de líquidos con aspecto de sólidos; no fluyen, pero son elásticos y retienen en su interior grandes cantidades de líquido.

Desde el punto de vista de su estructura, se trata de una red sólida ordenada de pequeñas moléculas o de polímeros, que alberga en su interior grandes cantidades de líquido.

Los geles se forman cuando se añade a un líquido un agente gelificante (su cantidad no suele ser superior al 2%), que es una molécula capaz de generar un sistema tridimensional que retiene en su interior grandes cantidades del líquido (del 98% o superiores).

Los geles pueden clasificarse de diversas formas, aunque las clasificaciones más generales son:

De acuerdo con la naturaleza de la fase sólida (agente gelificante):

- Geles moleculares. Constituidos por moléculas discretas, orgánicas o inorgánicas, de peso molecular entre 200 y 400 Dalton. Es el caso de los geles de los jabones de aluminio o de zinc.
- Geles poliméricos. Constituidos por polímeros, naturales o sintéticos, de pesos moleculares entre 3.000 y 50.000 Dalton. En este caso podríamos poner como ejemplos la goma tragacanto, el almidón, los derivados de la celulosa o algunos silicatos de aluminio y magnesio.

De acuerdo con el líquido que retienen:

- Hidrogeles. Son aquellos que retienen en su interior agua o líquidos hidrofílicos (glicerina, propilenglicol, etc.)
- Lipogeles. Los que retienen en su interior moléculas apolares (parafina, aceite, etc.)
- Xerogeles (sólidos). Son geles sólidos que provienen de un gel que ha perdido o se le ha extraído el disolvente.

Sus aplicaciones son de naturaleza muy diversa. Quizás la más común y conocida es la utilización de gelatina (una mezcla de moléculas de colágeno extraída de ciertos animales) en la preparación de alimentos.<sup>30</sup>

Otra aplicación importante es la utilización de gelatinas derivadas de productos del petróleo, para el recubrimiento de los cables de fibra óptica, en los que el gel sirve para lubricar

<sup>27</sup> Los coloides se componen de dos fases no solubles entre sí: una continua (normalmente fluida) y una dispersa, en forma de partículas. Los geles se consideran un caso especial de los coloides en los que la fase continua es sólida y su fase dispersa es líquida.

<sup>28</sup> Flory, P. J. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1974**, 57, 7-18.

<sup>29</sup> Multon, J. L. *Aditivos y auxiliares de fabricación en industrias agroalimentarias*. Zaragoza: Editorial Acribia. **1988**.

<sup>30</sup> Estrella Redín. Tesis doctoral. Universidad Pública de Navarra. **2013**.

y mantener las fibras flexibles en el interior del cable, así como para evitar el contacto con el agua, si el cable se agrietara. También para evitar ciertos procesos de reflexión física que podrían interferir en la transmisión de la señal a través de la fibra óptica.

También la utilización de geles en cosmética, porque estos materiales desaparecen rápida y completamente tras su aplicación, lo que otorga a sus preparados propiedades excelentes. El ejemplo más conocido de esta aplicación son los geles de baño, pero en dermatología se usan ampliamente, sobre todo en zonas pilosas, como el cuero cabelludo, o estrechas y de difícil acceso, como el conducto auditivo externo o las fosas nasales, en donde la aplicación de productos más grasos haría muy difícil su posterior limpieza.<sup>31,32</sup>

En Medicina estos materiales admiten la incorporación de numerosos principios activos hidrosolubles o liposolubles, dependiendo del tipo de gel utilizado, lo que es de gran ayuda para incrementar la biodisponibilidad de un medicamento. Esta utilidad, que encaja en el concepto conocido como “drug delivery”, puede ser ilustrada con el ejemplo del suministro de enzimas activos encapsulados en geles apolares de gelatina.<sup>33</sup>

### 3.1.1.1 Geles moleculares

En la ciencia de los geles se han estudiado profusamente y son por lo tanto muy conocidos los geles que pueden obtenerse a partir de polímeros sintéticos, proteínas naturales y compuestos inorgánicos,<sup>34</sup> siendo mucho menos conocida la formación de geles a partir de compuestos orgánicos de bajo peso molecular.<sup>35</sup> Estos últimos se llaman también agentes gelantes, gelificantes, organogelantes o LMWOGs (por sus siglas en inglés “low molecular weight organic gelators”) y sus geles se conocen con el nombre de geles moleculares.<sup>36,37,38</sup>

Estos geles moleculares son un tipo de nanomateriales que han llamado la atención de los químicos, físicos y biofísicos en los últimos años. Se caracterizan por su bajo peso molecular, que oscila en torno a 300 Dalton. Un ejemplo de este tipo de agentes gelificantes puede ser el ácido 12- hidroxioctadecanoico (**72**), con un peso molecular de 301 Dalton (Figura 3).

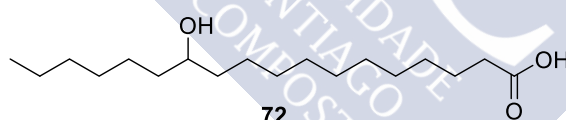


Figura 3

Los organogeles tienen puntos de coincidencia y de divergencia con los geles macromoleculares. Así, por ejemplo, los dos tipos de geles forman una red continua tridimensional, la cual está formada en el caso de los geles macromoleculares por el conjunto de enlaces covalentes que constituyen la propia macromolécula.<sup>39,40</sup> En contraste, en los geles moleculares, esta estructura tridimensional está sostenida por enlaces no covalentes.

<sup>31</sup> Haering, G.; Luisi, P. L. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 5892.

<sup>32</sup> Dulanto, F. *Dermatología médico-quirúrgica. Tomo II*. Granada: Ed. Anel s.a. **1982**.

<sup>33</sup> Jong, H. J. *et al. Tetrahedron* **2007**, 63, 7449-7456.

<sup>34</sup> Terech, P.; Weiss, G. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3133-3159.

<sup>35</sup> Zhu, J. G.; Li, G.; Dordick, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 4772-4775.

<sup>36</sup> Sangeetha, N.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 821-836.

<sup>37</sup> Terech, P.; Rodríguez, J.; Barnes, D.; McKenna, G. B. *Langmuir* **1994**, 10, 3406-3418.

<sup>38</sup> Tanaka, T. *Scientific American* **1981**, 244, 124-138.

<sup>39</sup> Terech, P.; Friol, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7366-7374.

<sup>40</sup> Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.



Las moléculas orgánicas sencillas que dan lugar a geles (LMOGs) se autoorganizan en polímeros supramoleculares de naturaleza fibrilar, cuya estructura se mantiene debido a las interacciones no covalentes (ion-ion, enlace de hidrógeno, interacciones C-H... $\pi$ , interacciones  $\pi$ - $\pi$ , fuerzas de Van der Waals, etc).<sup>41, 42</sup> Los organogelantes autoensamblados tienen dimensiones del orden de los nanómetros, por lo que los geles moleculares se conocen también como nanogeles.<sup>43</sup>

### 3.1.1.2 Tipos de geles

Los geles moleculares pueden clasificarse como todos los demás geles en hidrogeles y organogeles.<sup>44</sup> En los primeros los LMWOGs se añaden en agua o en un disolvente hidrófilo y en los últimos los LMWOGs se adicionan a una sustancia lipófila, generalmente un disolvente orgánico.

### 3.1.1.3 Aplicaciones

Los geles moleculares han llamado la atención de los investigadores debido a que ofrecen un excelente campo para el estudio del fenómeno de autoensamblado y también debido a sus aplicaciones. Entre ellas cabe destacar su uso:

i) Como soporte en ingeniería de tejidos, que tiene como objetivo crear nuevos tejidos, como alternativa para el trasplante de órganos. Uno de los métodos utilizados es incorporar células en estructuras poliméricas biodegradables, diseñadas para soportar temporalmente la formación de nuevos tejidos. Uno de los requerimientos de estas estructuras es la homogeneidad, la cual asegura su integridad estructural, la distribución uniforme de células y el control del tamaño de poro; este último, necesario para regular el intercambio de nutrientes y productos de desecho de las células.<sup>45</sup>

ii) Como vehículo para la liberación de fármacos. El hecho de que algunos organogelantes tengan la capacidad de gelificar agua, los hace altamente atractivos como materiales para liberar fármacos. Así, recientemente se ha publicado la liberación de fármacos de bajo peso molecular de 8-aminoquinolina y 2-hidroxiquinolina, utilizando como vehículo geles de *N,N'*-dibenzoil-L-cisteína.<sup>46</sup>

iii) En la captura y retirada de contaminantes ambientales. Respecto a la eliminación de contaminantes, los geles moleculares se han usado para la retirada de fenoles y de compuestos organoclorados del agua.<sup>47,48</sup>

### 3.1.1.4 LMWOGs. Relación entre su estructura y su actividad gelificante

Desde el punto de vista estructural, los compuestos orgánicos de bajo peso molecular que son agentes gelificantes poseen una naturaleza química muy diversa y difícil de clasificar. De forma muy general podemos decir que han de ser moléculas capaces de agregarse entre si para

<sup>41</sup> Steed, W. J.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*. Inglaterra: Wiley & Sons Ltd. **2000**.

<sup>42</sup> Hirakura, T.; Nomura, Y.; Aoyama, Y.; Akiyoshi, K. *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1804-1809.

<sup>43</sup> Estroff, L. A.; Hamilton, A. D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1201-1217.

<sup>44</sup> Escuder, B.; Martí, S.; Miravet, F. J. *Langmuir* **2005**, 21, 6776-6787.

<sup>45</sup> Kuo, C. K.; Ma, P. X. *Controlling diffusion of solutes through ionically crosslinked alginate hydrogels designed for tissue engineering. Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering*. Materials Research Society Symposium Proceedings **2001**, 662.

<sup>46</sup> Friggeri, A.; Feringa, B. L.; Van Esch, J. *Journal of Controlled Release* **2004**, 97, 241-248.

<sup>47</sup> Pan, G.; Kurumada, K.; Yamada, Y. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers* **2008**, 39, 361-366.

<sup>48</sup> Dror, I.; Baram, D.; Berkowitz, B. *Environmental Science and Technology* **2005**, 39, 1283-1290.

formar una red tridimensional y que al mismo tiempo han de tener la capacidad de estabilizar en esta red una gran cantidad de disolvente.

Dependiendo de las fuerzas de agregación, vamos a encontrarnos con geles de naturaleza muy diversa, aunque de forma muy general podemos hablar de:

- “Strong gels”, geles con una red de enlaces tridimensionales muy sólida y estructura casi cristalina (Figura 4, A).
- “Weak gels”, geles con una red tridimensional de enlaces transitoria y poco estable en el tiempo (Figura 4, B).

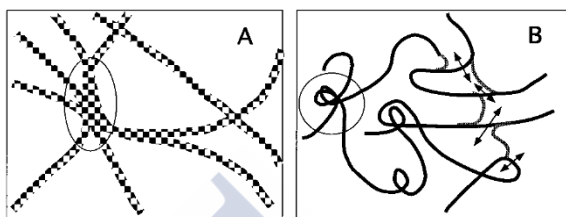


Figura 4

La única característica constante en todas las moléculas gelificantes es que puedan dar lugar a enlaces débiles que soporten estructuras fibrilares de carácter supramolecular.

Los LMWOGs que gelifican líquidos apolares, poseen estructuras muy diversas y podemos encontrarnos, entre otros, con los recogidos en la Figura 5: geles derivados de ácidos grasos (72), derivados de esteroides (73), derivados del antraceno (74), moléculas con estructura mixta esteroideal y de antraceno (75) derivados de aminoácidos (76) y otros tipos de estructuras (77).

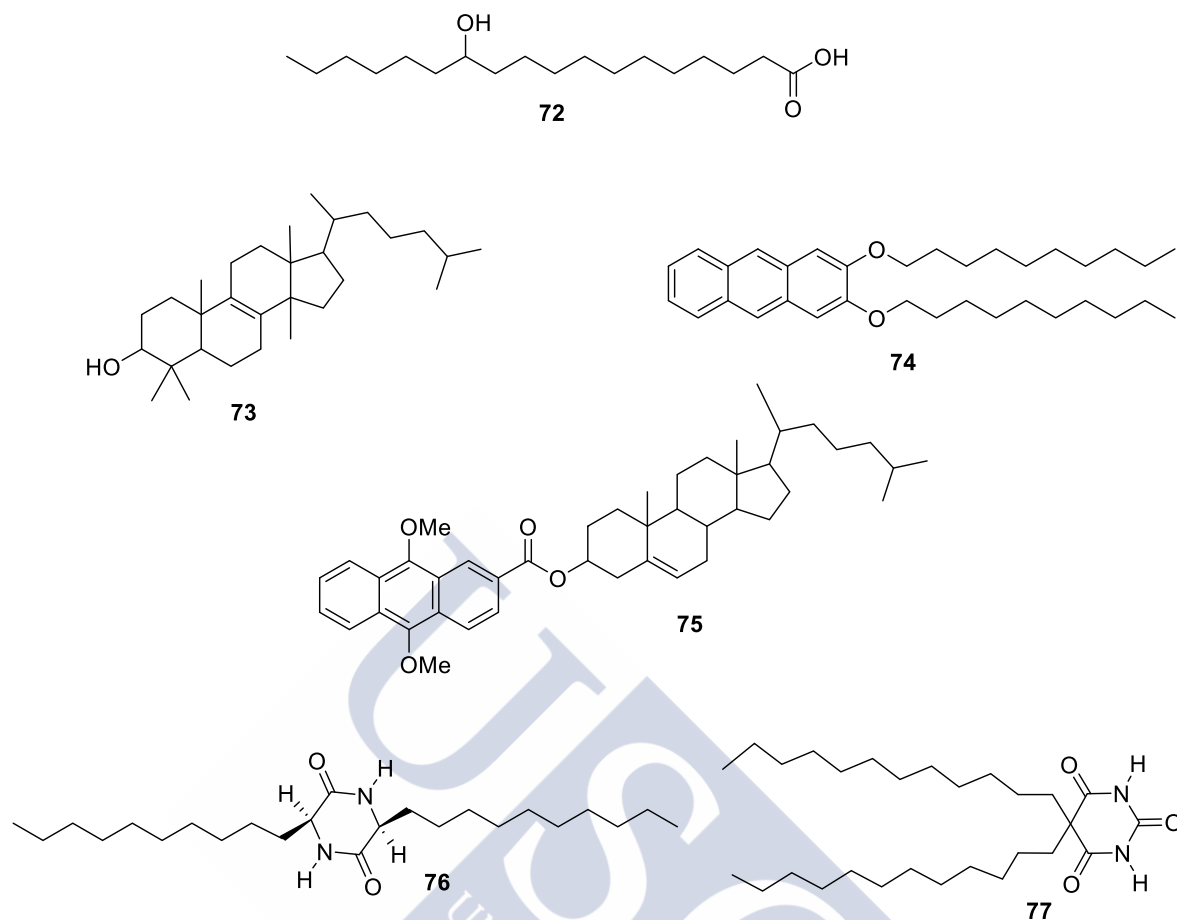


Figura 5

En la mayor parte de los casos estos agentes gelificantes generan organogeles de Tipo I<sup>43</sup> o Tipo  $\alpha$  (Figura 6). En ellos nos encontramos con un extremo rígido que puede ser polar o apolar y que da lugar a la organización supramolecular del gelante. Esta parte de la molécula aparece siempre unida a otra parte apolar, generalmente constituida por cadenas hidrocarbonadas, relacionadas con la estabilidad del agente gelificante y del líquido orgánico poco polar por fuerzas de Van der Waals, como se esquematiza a continuación.

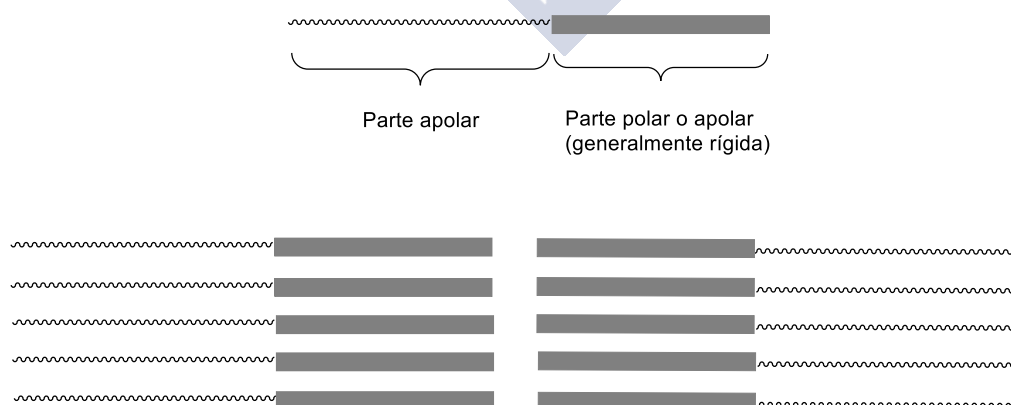


Figura 6. Estructura general de los organogeles Tipo I o Tipo  $\alpha$

La orientación de las distintas partes de la molécula, para maximizar sus interacciones atractivas y minimizar las repulsivas, junto con los diferentes enlaces débiles que pueden darse en ambas partes, conduce a una organización macromolecular que al acomodar el disolvente da lugar al gel. Sería el caso de las moléculas organogelantes que aparecen representadas en la Figura 7, donde la estructura del gel puede establecerse por un apilamiento de moléculas del organogel estabilizadas por los enlaces de hidrógeno entre las partes polares de la molécula y fuerzas de Van der Waals entre las cadenas hidrocarbonadas, del siguiente modo:

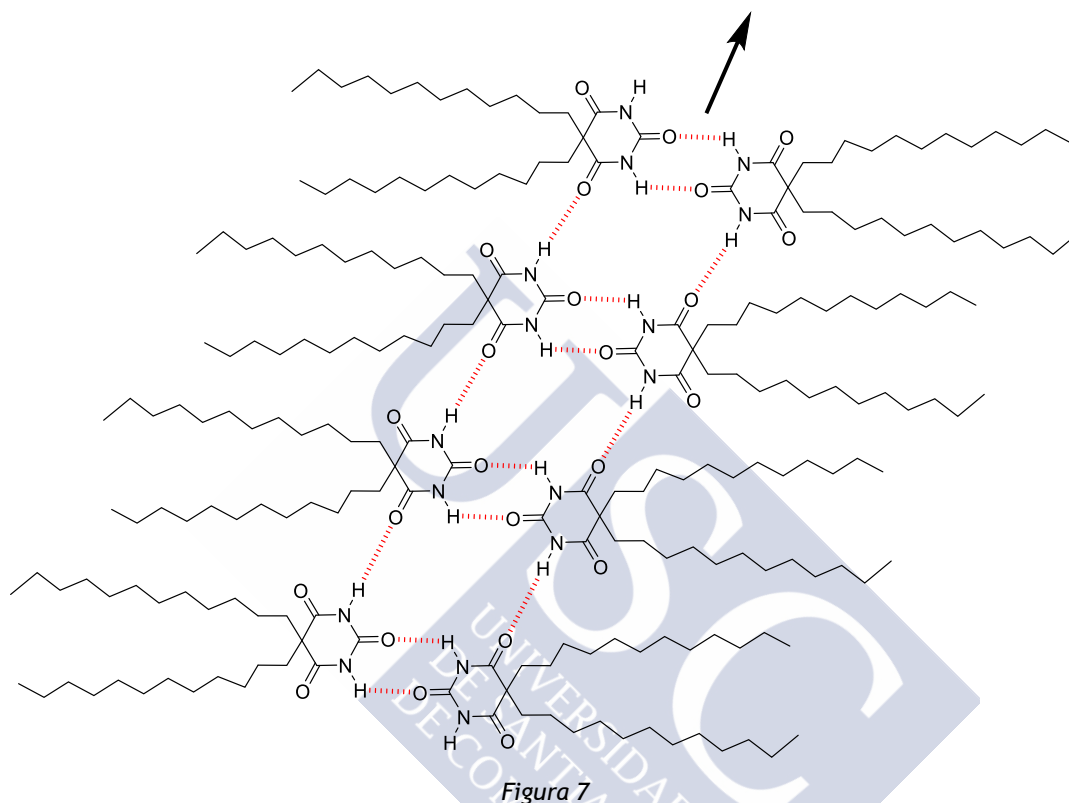


Figura 7

Otros tipos de moléculas dan lugar a organogeles Tipo II<sup>43</sup> o Tipo  $\beta$  (Figura 8). En este caso, la parte central rígida, polar o apolar, que da lugar a la estructura del gel, puede aparecer unida a dos o más partes apolares.

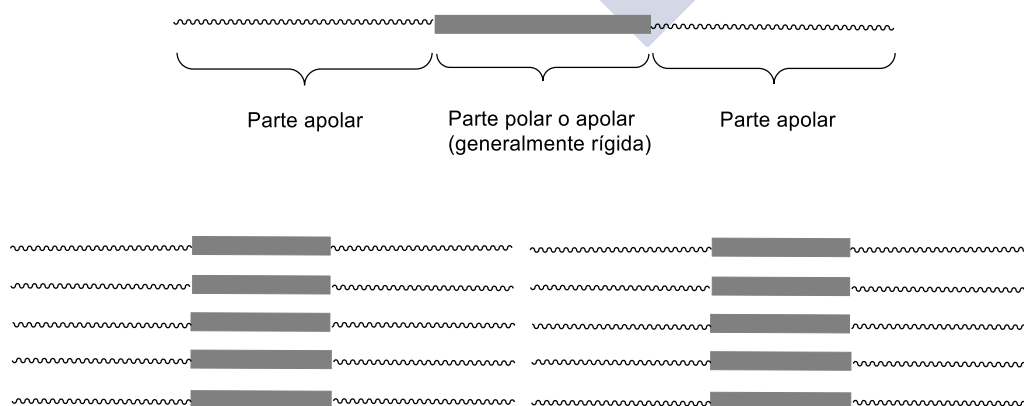


Figura 8. Estructura general de los organogeles del Tipo II o Tipo B

La ordenación supramolecular en este caso enfrentaría las distintas partes hidrofóbicas, adoptando la organización supramolecular de la Figura 9.

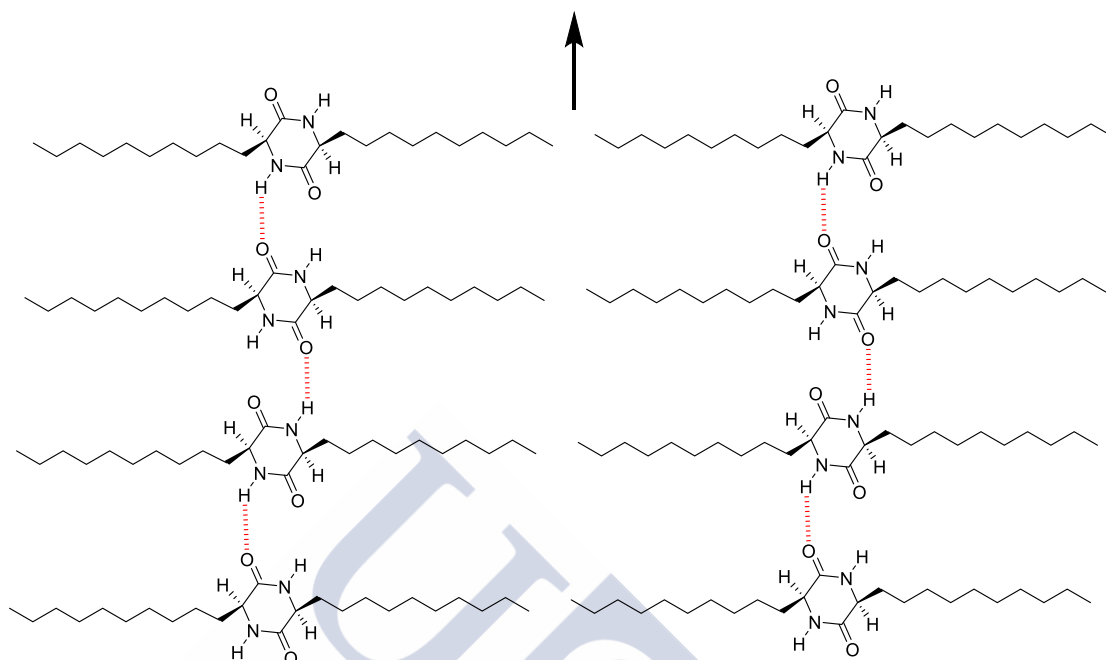


Figura 9

Los LMWOGs que gelifican líquidos polares (generalmente agua), presentan estructuras más variadas todavía, pudiendo encontrarnos con geles derivados de amidas polihidroxiladas (**78**), de aminoácidos (**79** y **81**), de hidratos de carbono (**80** y **82**), etc. (Figura 10).

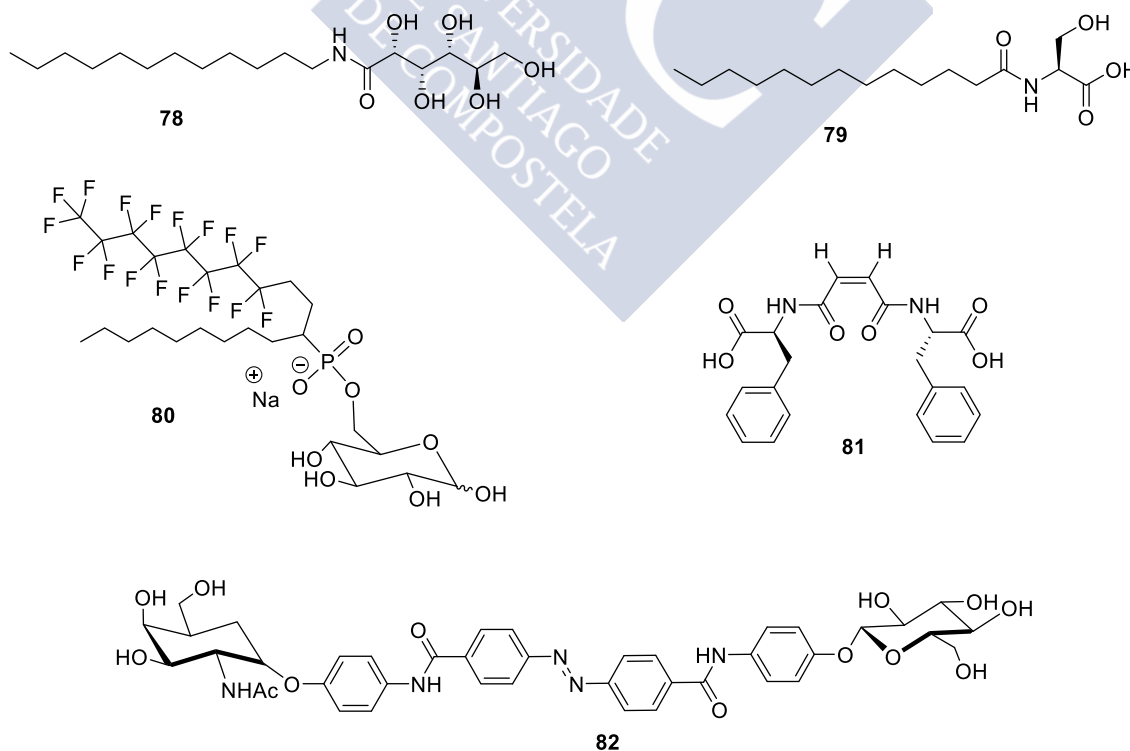


Figura 10

En el caso de los agentes gelificantes hidrofílicos, los requerimientos estructurales son más complejos que en el de los lipofílicos. Esto se debe a que las moléculas que generan este tipo de organogeles deben presentar al menos una parte rígida polar o apolar, que es la encargada del ordenamiento supramolecular del conjunto. La otra parte ha de ser necesariamente polar, para poder estabilizar las moléculas de agua o los disolventes hidrofílicos. Se distinguen también dos tipos principales de moléculas organogelantes hidrofílicas: organogelantes anfifílicos y organogelantes bolaanfifílicos.

Los agentes organogelantes anfifílicos (Tipo III)<sup>43</sup> son moléculas que presentan una parte hidrofóbica, cuya función es el ordenamiento supramolecular, y una parte hidrofílica, cuya función es estabilizar el disolvente. Ambas partes suelen estar unidas por un espaciador rígido, que también suele contribuir al ordenamiento supramolecular, pudiendo estar presente también algún otro nexo de unión, como puede verse en la representación esquemática de la Figura 11.

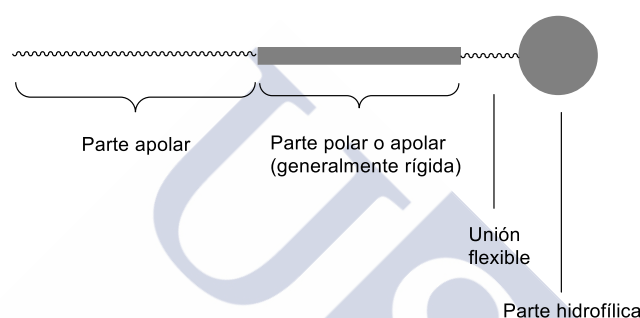


Figura 11

Cuando estas moléculas se ordenan, orientan sus partes hidrofóbicas hacia un punto central, dejando las partes hidrofílicas dispuestas hacia el exterior, en contacto con el disolvente. Esto puede dar lugar a una estructura en forma de micela plana, como se representa en la Figura 12.

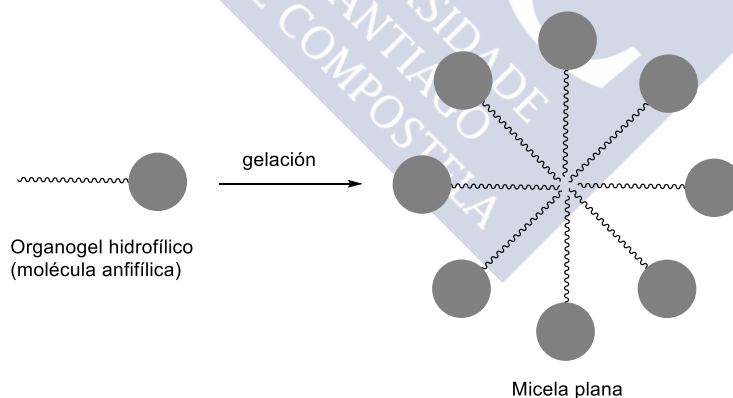
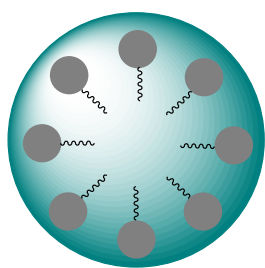
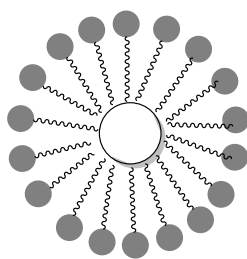


Figura 12

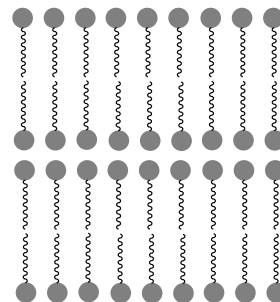
Pero también pueden formarse otras estructuras más complejas, como son micelas esféricas, vesículas o láminas (Figura 13).



Micela esférica



Vesícula



Lámina

Figura 13

Un ejemplo de lo anteriormente expuesto sería la molécula **78** (Figura 14), que presenta los componentes básicos de una molécula anfifílica.

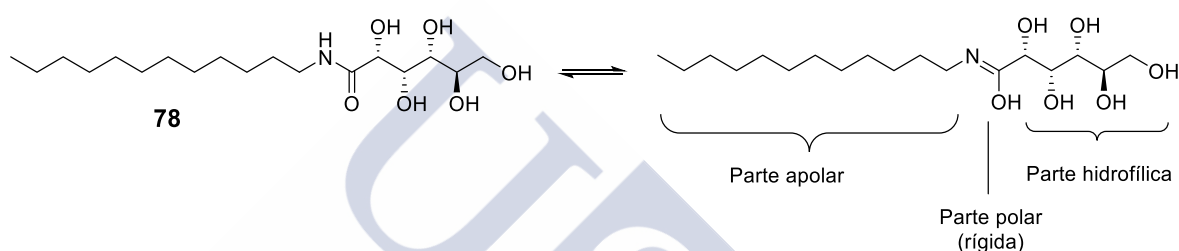


Figura 14

Cuando esta molécula se pone en presencia de agua se ordena dando lugar a micelas planas, estabilizadas por las interacciones de Van der Waals entre las cadenas hidrocarbonadas y de enlaces de hidrógeno entre los grupos amida. También entre las cadenas polihidroxiladas, aunque no se representa por no complicar el dibujo (Figura 15).

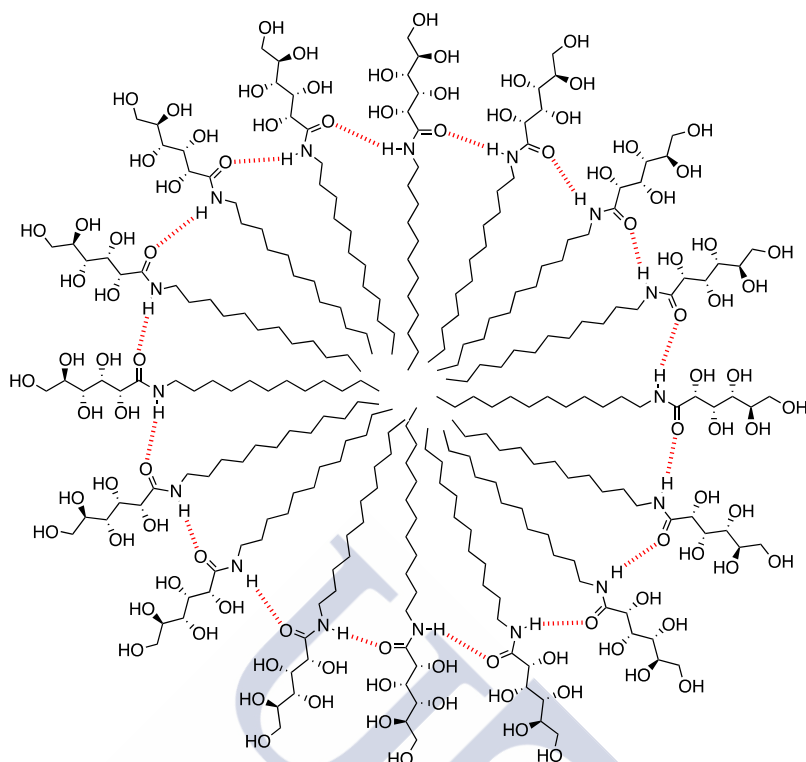


Figura 15

Estas micelas planas se apilan en tubos, que a su vez se ordenan paralelamente.

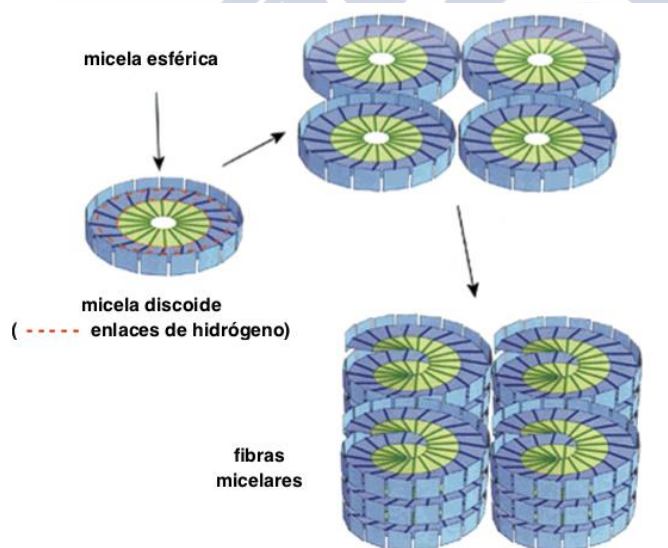


Figura 16

Los agentes gelificantes bolaanfílicos (Tipo IV)<sup>43</sup> son moléculas que presentan dos partes hidrofílicas unidas por una parte hidrofóbica, que puede presentar o no rigidez en la parte central de su estructura, como se esquematiza en la Figura 17.



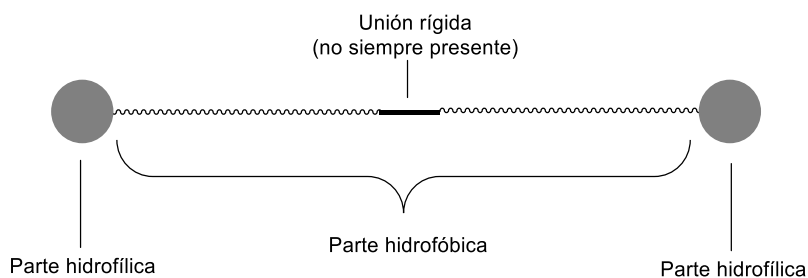
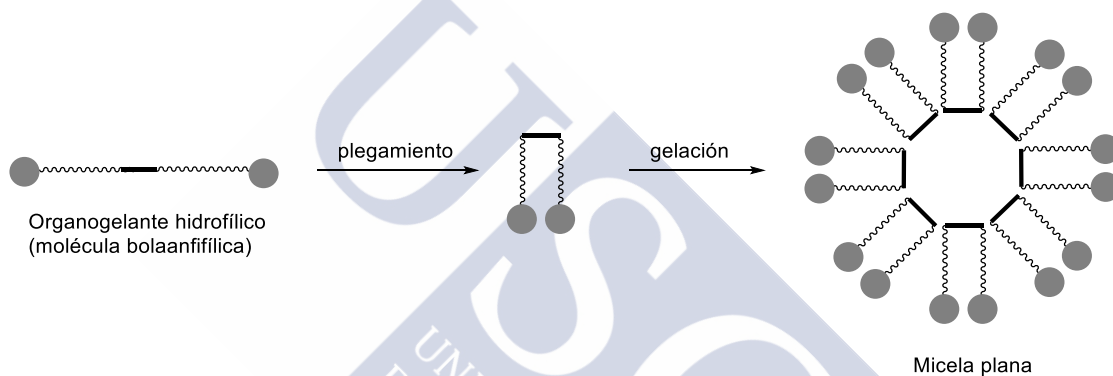


Figura 17

El ordenamiento supramolecular de estos organogelantes es muy similar al de los indicados anteriormente y simplemente debe tenerse en cuenta que las moléculas al ordenarse adoptan un plegamiento que tiene como eje la parte central de la molécula (rígida o no), dando lugar a una forma molecular con un extremo polar y otro apolar, que se ordena en formas como las ya indicadas (micelas planas, micelas esféricas, vesículas y láminas) (Esquema 21).



Esquema 21

Un ejemplo de este tipo de organogelantes bolaanfílicos es el representado en la Figura 18. En contacto con un disolvente polar, se ordena con sus partes apolares dispuestas hacia el interior, estabilizadas por interacciones  $\pi$ - $\pi$ . Sus partes polares se disponen hacia el exterior estabilizadas por interacciones ion-ion o enlaces de hidrógeno (dependiendo del pH) y por la interacción con el disolvente.

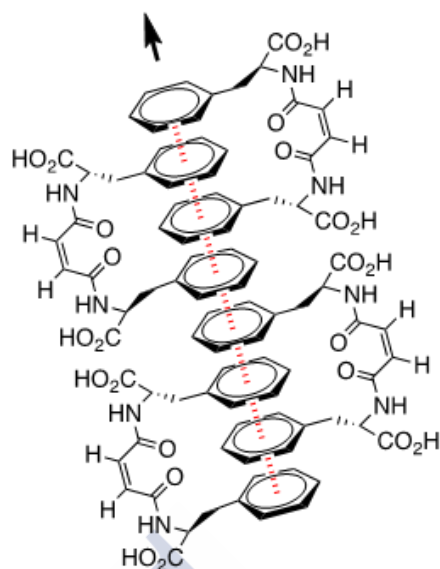


Figura 18

Este apilamiento da lugar a nanotubos, que a su vez se orientan paralelamente, estabilizados por interacciones con el disolvente, generando el gel (Figura 19).

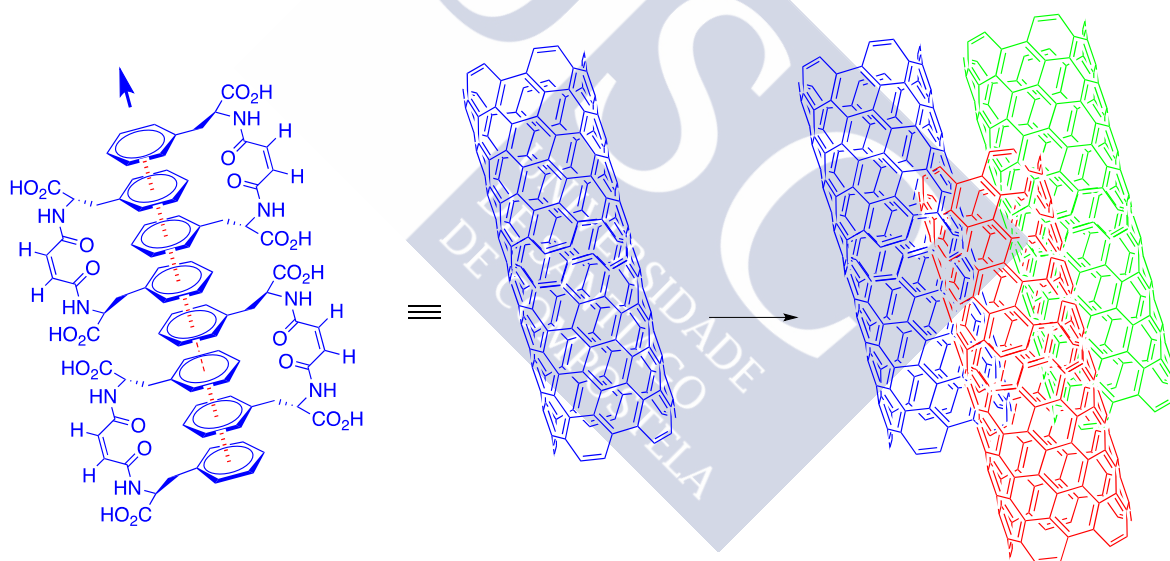


Figura 19

### 3.1.2 Organogeles de bisamidas de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos

#### 3.1.2.1 Antecedentes

Recientemente se ha publicado la preparación de las *N,N'*-diacilciclohexano-1,2-diamidas **83a-i**, obtenidas a partir de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina y ácidos alcano carboxílicos de distinta longitud, habiéndose estudiado también sus propiedades como agentes gelificantes.<sup>49</sup>

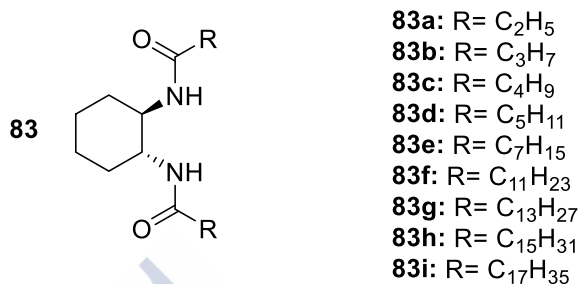


Figura 20

Este tipo de bisamidas pueden ser consideradas como agentes gelificantes de Tipo I o Tipo  $\alpha$ , constituidos por una parte polar, con capacidad para formar enlaces de hidrógeno estabilizantes de la estructura tridimensional del organogel, así como una parte apolar, constituida por cadenas hidrocarbonadas capaces de establecer interacciones de Van der Waals estabilizantes entre ellas y con el disolvente.

Por lo tanto, se ha propuesto para este tipo de geles una estructura tridimensional basada en el apilamiento de bisamidas estabilizada por enlaces de hidrógeno, con las cadenas hidrocarbonadas ordenadas maximizando las interacciones por fuerzas de Van der Waals (Figura 21).

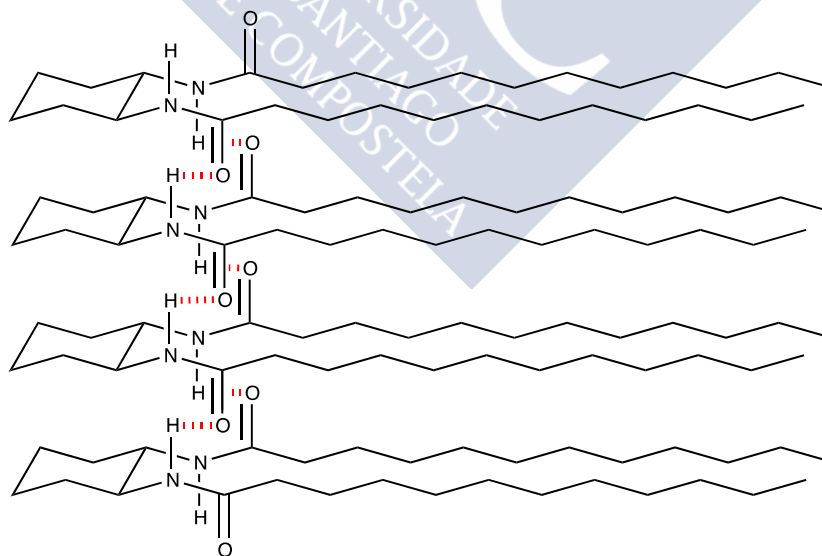


Figura 21

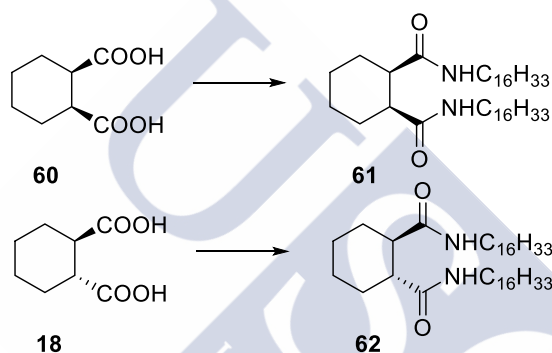
<sup>49</sup> Zweep, N.; Hopkinson, A.; Meetsma, A.; Browne, W. R.; Feringa, B. L.; Van Esch, J. H. *Langmuir* **2009**, 25, 8802-8809.

Se ha establecido, además, la existencia de una relación entre las propiedades gelificantes de las bisamidas y la longitud de su cadena alquílica, siendo tanto más lipofílico el organogel cuanto más larga sea esta cadena.

Estos resultados eran previsibles, toda vez que se había publicado anteriormente que la ciclohexano-1,2-bisamida derivada del ácido decanoico tenía propiedades gelificantes, habiéndose propuesto ya para ella la estructura tridimensional de la Figura 21.<sup>50</sup>

### 3.1.2.2 Plan de trabajo

Tomando como referencia los estudios sobre bisamidas gelificantes recogidos en el apartado previo (pág. 43), decidimos llevar a cabo la síntesis y el estudio de las propiedades gelificantes de los compuestos **61** y **62** (bisamidas de los ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos **60** y **18**). (Esquema 22).

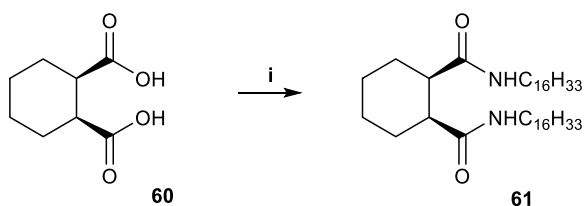


Esquema 22

### 3.1.2.3 Síntesis de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62**

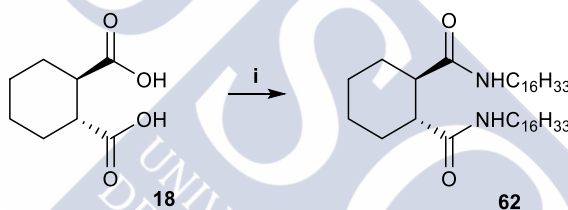
Para la obtención de la *cis* ciclohexano-1,2-dicarboxamida **61** se partió del ácido *cis*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico comercial (**60**), el cual se sometió a un doble acoplamiento con hexadecilamina, empleando como base DIEA y como agente de acoplamiento PyBOP (Esquema 23). Dicha diamida **61** se obtuvo con un rendimiento moderado del 49% y su formación pudo constatarse fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. En su espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observan las señales siguientes: un multiplete de seis protones a 0.82-0.94 ppm, que corresponde a los CH<sub>3</sub> terminales de las dos cadenas alquílicas, un singulete de cincuenta y seis protones a 1.25 ppm, debido a los grupos CH<sub>2</sub> de las cadenas alquílicas y un singulete de dos protones a 5.98 ppm, de los dos grupos NH de la molécula. En cuanto a su espectro de RMN-<sup>13</sup>C, se encontraron, entre otras, las siguientes señales: a 14.2 ppm una señal correspondiente a los dos grupos CH<sub>3</sub> y a 174.5 ppm la señal de los dos grupos C=O de amida. Así mismo, el espectro de masas de alta resolución muestra una señal con una relación  $m/z = 619.6141$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z = 619.6136$ ), que confirmó su fórmula molecular C<sub>40</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En su espectro de IR se observan las bandas de los grupos C=O a 1646 y la banda de los grupos NH a 3271 cm<sup>-1</sup>.

<sup>50</sup> Okabe, S.; Hanabusa, K.; Shibayama, M. *Polymer Physics* **2005**, 43, 3567-3574.



Esquema 23. Condiciones: i) PyBOP, DIEA,  $C_{16}H_{35}N$ ,  $CH_2Cl_2/DMF$ , t.a., 4 h (49%)

De manera análoga, se llevó a cabo la preparación de la *trans* ciclohexano-1,2-dicarboxamida **62** (Esquema 24). En este caso, el doble acoplamiento condujo a esta dicarboxamida **62** con un pobre rendimiento del 11%. Su espectro de RMN- $^1H$  incluye las señales siguientes: un triplete de seis protones a 0.88 ppm, que corresponde a los grupos  $CH_3$  terminales de las dos cadenas alquílicas, un singulete de cincuenta y seis protones a 1.24 ppm, debido a los grupos  $CH_2$  de las cadenas alquílicas y un triplete de dos protones, a 5.99 ppm, de los dos grupos NH de la molécula. Su espectro de RMN- $^{13}C$  muestra, entre otras señales, las siguientes: a 14.3 ppm una señal correspondiente a los dos grupos  $CH_3$  y a 174.5 ppm la señal de los dos grupos  $C=O$ . El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con una relación  $m/z = 619.6141$   $[M+H]^+$  (valor teórico  $m/z = 619.6136$ ), que confirmó su fórmula molecular  $C_{40}H_{78}N_2O_2$  del compuesto. En su espectro de IR se observan las bandas de los grupos  $C=O$  a 1644 y la banda de los grupos NH a 3301  $cm^{-1}$ .



Esquema 24. Condiciones: i) PyBOP, DIEA,  $C_{16}H_{35}N$ ,  $CH_2Cl_2/DMF$ , t.a., 4 h (11%)

### 3.1.2.4 Estudio de las propiedades de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62**

Se estudió la habilidad para gelificar de estos dos compuestos **61** y **62** empleando catorce disolventes. Se descartaron aquellos en que no son solubles: AcOEt, THF,  $CH_2Cl_2$ , *i*-PrOH,  $CH_3(CO)CH_3$ , EtOH, MeOH,  $CH_3CN$ , Et $_2O$  y  $H_2O$ . La Tabla 1 recoge los resultados logrados con los disolventes restantes, ordenados en sentido creciente de sus propiedades dieléctricas. En cada caso la concentración mínima de gelificación (*mgc*) se expresa en mg/mL.

Compuesto	Pentano	1,4-Dioxano	Tolueno	$CHCl_3$
<b>61</b>	30	51	100	S
<b>62</b>	I	3	7	18

Tabla 1. Gelificación de los compuestos **61** y **62** en disolventes comunes a 22 °C. (S= soluble, I= insoluble). La constante dieléctrica aumenta de izquierda a derecha. *mgc* en mg/mL

Tal y como se muestra en la Tabla 1, **61** forma geles en pentano y en 1,4-dioxano con *mgc* de 30 y 51 mg/mL respectivamente. También se observa la formación de un gel en tolueno, pero en este caso la *mgc* es mucho mayor (100 mg/mL). Teniendo en cuenta que la magnitud máxima aceptada comúnmente para que un compuesto se considere como buen LMWOG, su

*mgc* debe tener valores en torno a 20 mg/mL, la ciclohexano-1,2-dicarboxamida **61** se comporta como un agente organogelante moderado.

Por el contrario, el compuesto **62** muestra buenas propiedades gelificantes en 1,4-dioxano (*mgc* = 3 mg/mL), en tolueno (*mgc* = 7 mg/mL) y en cloroformo (*mgc* = 18 mg/mL). Estos valores son similares a los descritos por Hanabusa<sup>51</sup> y van Esch<sup>49</sup> para la *trans*-*N,N'*-diaciloilciclohexano-1,2-diamina **85** (pág. 43). Por lo tanto, existe una clara influencia de la estereoquímica relativa en estas dos ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62**, en cuanto a su capacidad de gelificación.

Todos los geles fueron estables a temperatura ambiente durante al menos seis meses. Para comprobar su termorreversibilidad, los geles a concentraciones iguales o superiores a *mgc* (Tabla 1) se calentaron hasta justo por debajo de la temperatura de ebullición y luego se dejaron enfriar a temperatura ambiente. Se observó termorreversibilidad en tolueno, pentano y 1,4-dioxano en el caso de **61** y en tolueno, 1,4-dioxano y cloroformo en el caso de **62**.

Adicionalmente, nuestras dos ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62** fueron objeto de estudios de RMN-<sup>1</sup>H, IR, microscopía electrónica de barrido (SEM), dicroísmo circular (CD) y cálculos teóricos. Estos estudios se llevaron a cabo en la Universidad Autónoma de Barcelona, por parte del Dr. Bernat Pi Boleda, bajo la supervisión de la profesora Rosa Ortuño. Los resultados logrados aparecen recogidos en una publicación reciente común.<sup>52</sup> Se incluyen aquí los resultados más relevantes, dada su importancia.

#### 3.1.2.4.1 Estudios de espectroscopía de RMN de alta resolución

Se realizaron experimentos de espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H a temperatura variable para seguir el proceso de gelificación. Al disminuir la temperatura, se observa un ensanchamiento continuo de la señal y, finalmente, se produce una pérdida de señal completa, debido a la creciente parte "sólida" del gel, que es invisible en RMN en disolución. Se aplicó un régimen de enfriamiento controlado a una muestra de 17 mM de cada uno de los compuestos estudiados, **61** y **62**, en tolueno-d<sub>8</sub>. Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se adquirieron a intervalos de diferencia de 1 K, comenzando desde 330 K y bajando gradualmente la temperatura hasta que se observa y excede el punto de gelificación (Figura 22). Las señales de protones NH, que presumiblemente están involucrados en interacciones intermoleculares en disolución, se usaron para seguir el proceso de gelificación.

---

<sup>51</sup> Hanabusa, K.; Yamada, M.; Kimura, M.; Shirai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1949-1951.

<sup>52</sup> Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3357-3365.

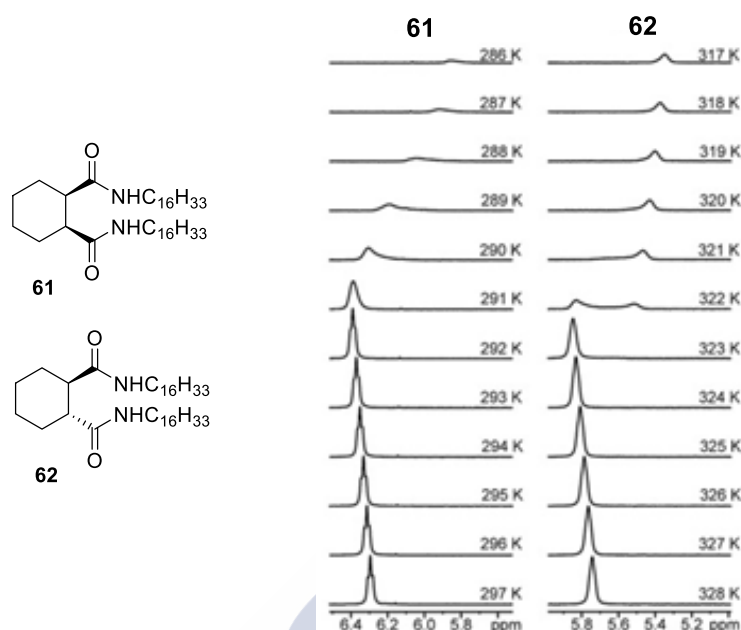


Figura 22. Proceso de gelificación controlado por experimentos de espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$  a temperatura variable para protones NH en disoluciones 17 mM de **61** y **62** en tolueno- $d_8$ . Solo se dan espectros de RMN de rango de temperatura significativo. Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

La normalización de las señales de NH a la integral más alta en la serie de espectros permite visualizar gráficamente la transición de disolución a gel (Figura 23).

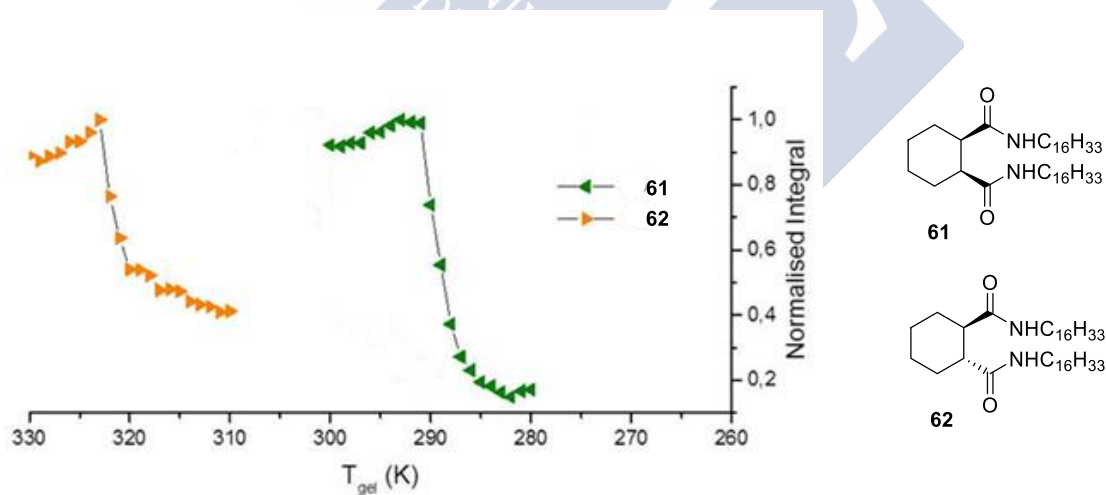


Figura 23. Representación gráfica de las integrales de protones de NH normalizadas durante el proceso de gelificación para disoluciones de 17 mM de **61** y **62** en tolueno- $d_8$ . Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

Como se observa en la Figura 23, existe una diferencia significativa entre las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62**. La señal del NH de **61** decae a 290 K mientras que la misma señal para **62** decae a 322 K. Claramente, en estas moléculas la estereoquímica *cis/trans* juega un papel crucial en su temperatura de transición sol-gel ( $T_{gel}$ ) y muestra que tanto el enlace de



hidrógeno debido a los grupos amida polares como las interacciones de Van der Waals entre las cadenas alquílicas hacen que el isómero *trans* (**62**) sea más propenso a gelificar. De hecho, el protón del NH en **61** está más desapantallado que el protón del NH en **62** (6.4 y 5.9 ppm, respectivamente). Todos estos hechos sugieren que el enlace de hidrógeno no es la única interacción intermolecular que impulsa la gelificación ya que las interacciones de Van der Waals también juegan un papel importante. Estos resultados concuerdan con las conclusiones de Van Esch *et al.* Estos autores investigaron las propiedades de gelificación de los organogeles basados en ciclohexanbisamidas y demostraron que para los compuestos que forman geles en disolventes polares las interacciones de Van der Waals desempeñan un papel dominante, mientras que en los disolventes apolares predominan las interacciones de enlaces de hidrógeno.

Además, otra característica es el cambio en el sentido del desplazamiento químico del protón del NH cerca del punto de gelificación. Lo que podría ocurrir es que las cadenas de alquilo C16 provoquen un cambio en la preferencia conformacional de las moléculas que permanecen en disolución a medida que disminuye la temperatura. Este cambio conformacional afectaría principalmente al protón NH y se promovería por la movilidad muy reducida de las moléculas en la parte líquida del gel cuando la parte sólida del gel se forma repentinamente. Este efecto es mucho menos importante en la gelificación del isómero *cis* **61**. Se repitieron los mismos estudios para disoluciones menos concentradas, a 4.25 mM y 8.5 mM. De esta forma, los efectos de la temperatura podrían separarse de los fenómenos de agregación. Como se esperaba, la Tgel para todos los compuestos es dependiente de la concentración, siendo la formación del gel más fácil (a temperaturas más altas) al aumentar la concentración. Los resultados se resumen en la Tabla 2 y confirman que las observaciones hechas para disoluciones de 17 mM permanecen para disoluciones más diluidas.

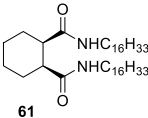
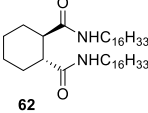
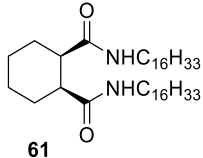
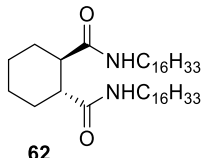
Compuesto	T <sub>gel</sub> (K)		
	4.2 mM	8.5 mM	17.0 mM
 <b>61</b>	281	286	291
 <b>62</b>	312	318	323

Tabla 2. Temperatura de gelificación de los compuestos **61** y **62** a diversas concentraciones en tolueno-*d*8

#### 3.1.2.4.2 Espectroscopía IR

Las regiones NH y C=O de los espectros vibracionales de los compuestos **61** y **62** en estado sólido se investigaron mediante espectroscopía IR, al igual que las bandas correspondientes para los xerogeles de tolueno (*mgc* en KBr) y en disolución (10 mM en tolueno).



Compuesto	NH <sup>a</sup>			CO <sup>a</sup>		
	Sólido <sup>b</sup>	Xerogel <sup>c</sup>	Disolución <sup>d</sup>	Sólido <sup>b</sup>	Xerogel <sup>c</sup>	Disolución <sup>d</sup>
 <b>61</b>	3370 3282	3291	3297	1648	1648	1680
 <b>62</b>	3290	3288	3300	1626	1629	1670

a: en cm<sup>-1</sup>; b: ATR; c: Xerogel de tolueno a *mgc* en KBr; d: disolución 10 mM en tolueno

Tabla 3. Bandas de los N-H y C=O en el espectro de IR de los compuestos **61** y **62** en estado sólido, en disolución y como xerogel de tolueno

No se observaron diferencias significativas entre los espectros de los compuestos a excepción de la región NH del espectro de **61** en estado sólido y en xerogel, que muestran dos bandas a 3370 y 3282 cm<sup>-1</sup> para **61**, en lugar de solo una banda mostrada en el espectro del isómero *trans* (**62**) a 3290 cm<sup>-1</sup>. Las dos bandas corresponden probablemente al NH libre y asociado. Las bandas de NH y C=O se desplazaron a números de onda inferiores y su intensidad aumentó ligeramente al pasar de disolución al estado sólido.

#### 3.1.2.4.3 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las micrografías de los xerogeles de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62** muestran que, el compuesto **61** se agrega en pequeñas fibras de menos de un micrómetro de ancho y longitudes de alrededor de 5 μm (Figura 24a). Los xerogeles del compuesto **62** muestran redes fibrilares, que consisten en fibras entrelazadas y haces de anchura y longitud variables (Figura 24b).

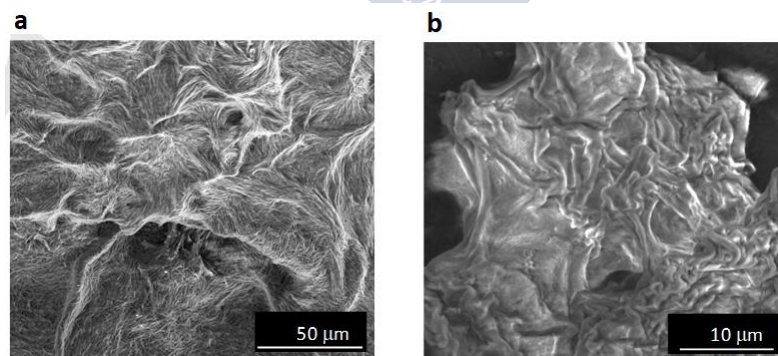


Figura 24. Imágenes SEM de muestras de **61** y **62** como xerogeles (de tolueno) en grafito a 70 Pa. Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. Chem. Eur. J. 2017, 23, 3357-3365

Comparando los compuestos, parece que la estereoquímica *cis/trans* tiene una gran influencia en la organización de las estructuras. Además, el tamaño y la rigidez del anillo

desempeñan un papel significativo en la morfología y las dimensiones de las estructuras formadas.

#### 3.1.2.4.4 Dicroísmo circular (CD)

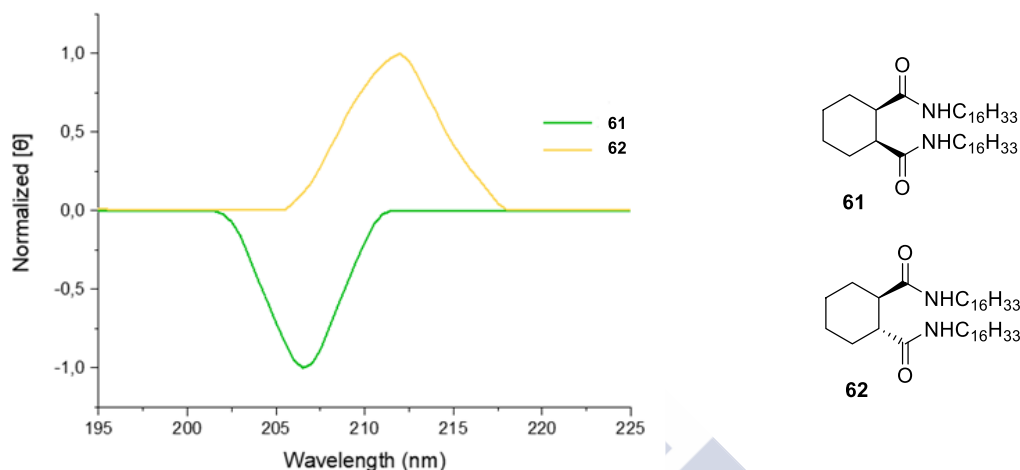


Figura 25. Espectros de CD normalizados de xerogeles de disoluciones de tolueno en KBr ( $c = 0.02 \text{ mmol/g}$ ) a  $25^\circ \text{C}$ . Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

Los xerogeles de los compuestos ciclohexánicos **61** y **62** muestran en ambos casos una única banda. El isómero *cis* **61** presenta una banda negativa a 207 nm y el isómero *trans* **62** muestra una banda positiva a 211 nm. Estos datos sugieren que ambos compuestos se autoensamblan causando estructuras quirales a pesar de que el isómero *cis* **61** es una molécula aquiral (meso).

#### 3.1.2.4.5 Cálculos teóricos

Se realizaron cálculos teóricos para comprender mejor la estructura de los geles, su proceso de formación y la quiralidad observada. En primer lugar, se realizó una búsqueda conformacional de las moléculas individuales, utilizando la mecánica molecular. Las estructuras de los mínimos energéticos se optimizaron, utilizando el método funcional de densidad M06-2X. Cuando los compuestos **61** y **62** se autoensamblan, son posibles dos orientaciones relativas de los grupos carbonilo: *sin* y *anti* (Figura 26).

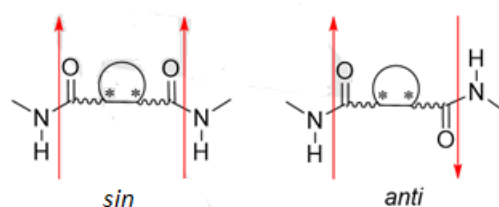


Figura 26. Representación esquemática de la disposición *sin* y *anti* de los sustituyentes amida en compuestos carbocíclicos. Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

Se realizaron búsquedas conformacionales utilizando la mecánica molecular para agregados de tetrámeros de cada compuesto en las orientaciones *sin* y *anti*. Las estructuras más estables se optimizaron en el nivel M06-2X / 6-31G (d).

La energía de agregación ( $\Delta E_{agg}$ ) es la energía de formación del agregado dimérico con respecto a dos monómeros. La energía de distorsión ( $\Delta E_{dist}$ ) es la energía requerida para modificar la geometría de una molécula individual a la estructura que adopta cuando se agrega (Tabla 4).

Como se muestra en la Tabla 4, la formación de agregados es más favorable cuando los grupos carbonilo están en disposición *anti*.

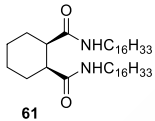
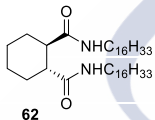
Compuesto	Disposición	$\Delta E_{dist}$	$\Delta E_{agg}$
 61	<i>sin</i>	11.2	-21.6
	<i>anti</i>	5.7	-34.2
 62	<i>sin</i>	24.2	-4.0
	<i>anti</i>	9.2	-27.8

Tabla 4. Distorsión y energías de agregación en kcal/mol para la formación de agregados dimericos de los compuestos **61** y **62** (en el nivel de cálculo M06-2X / 6-31G (d) en kcal/mol)

Una vez que se determinó la orientación relativa preferida de los grupos amida, las estructuras de los dímeros centrales se usaron para construir agregados de hexámeros y de octámeros. Las estructuras de los agregados hexaméricos se representan en la Figura 27 y muestran que las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas *cis* **61** y *trans* **62** forman un agregado helicoidal “right-handed” y “left-handed”, respectivamente. De hecho, estos agregados muestran dos columnas vertebrales paralelas y uniformes, donde los dipolos de los cromóforos están en disposición paralela, lo que da como resultado una banda en los espectros de CD de acuerdo con otros trabajos previos.<sup>53</sup>

<sup>53</sup>a) Lasciafari, L.; Pescitelli, G.; Brandi, A.; Mannini, M.; Berti, D.; Cicchi, S. *Soft Matter* **2015**, *11*, 8333-8341; b) M. Sibrapasad, P. Das, M. Reches, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 16365.

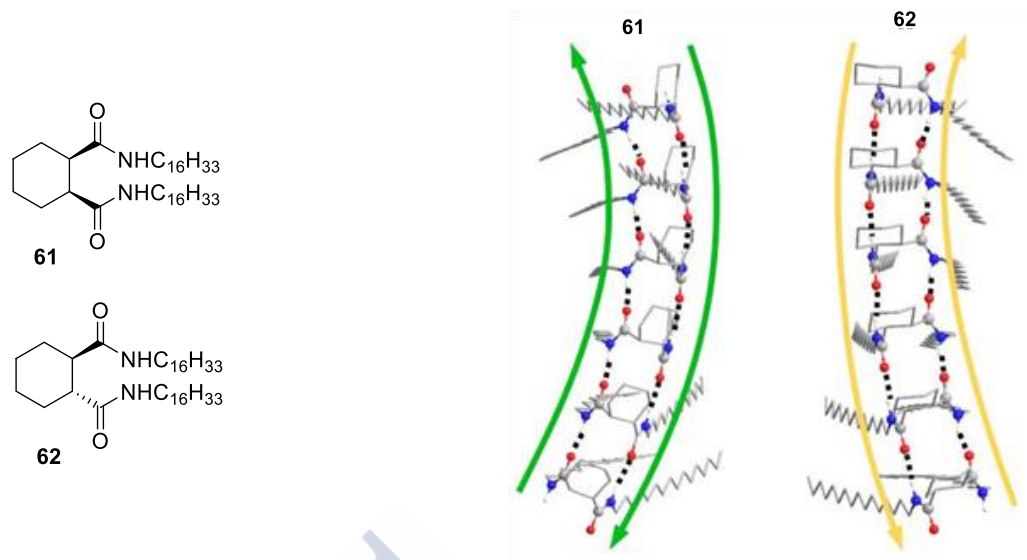


Figura 27. Estructuras pronosticadas de los agregados octaméricos de los compuestos **61** y **62**. (Se han omitido los átomos de hidrógeno no polares para mayor claridad). Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

Con respecto a la energía del proceso de autoensamblaje, para cada agregado se ha calculado la energía total de agregación ( $\Delta E_{\text{agg}}$ ) con respecto al número correspondiente de monómeros, así como las energías de agregación por molécula ( $\Delta E_{\text{agg}}/n$ ). Los valores calculados se muestran en la Figura 28.

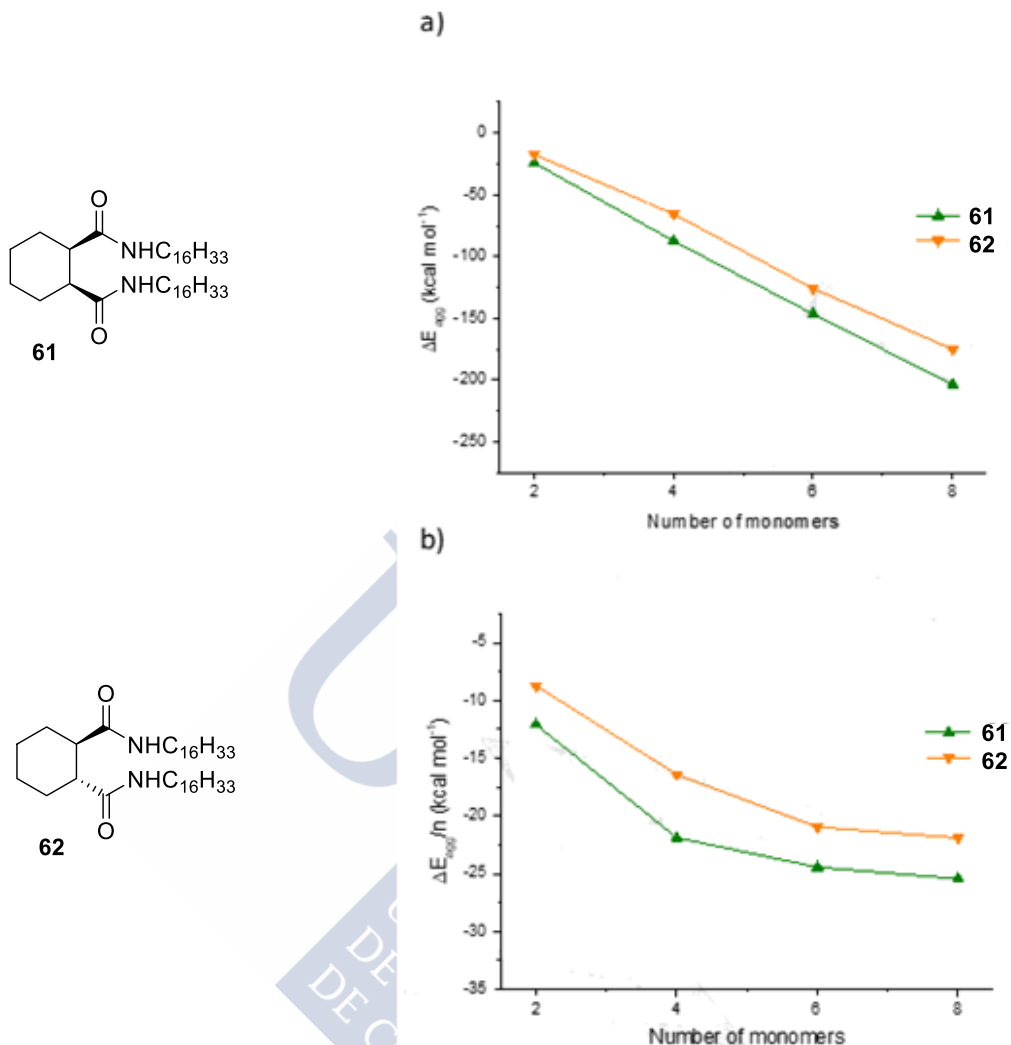


Figura 28. a) Energías de agregación y b) energías de agregación por molécula de compuestos **61** y **62** calculadas en el nivel de cálculo M06-2X / 6-31G (d). Imagen tomada de: Pi-Boleda, B.; Sans, M.; Campos, M.; Nolis, P.; Illa, O.; Estévez, J. C.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3357-3365

La energía de agregación por molécula proporciona información sobre la estabilización del sistema cuando se incorpora una nueva molécula en el agregado. Como se muestra, hasta la formación del agregado hexamérico la energía de agregación por molécula aumenta en valor absoluto, mientras que después la contribución de moléculas permanece casi constante. Esto significa que el autoensamblaje de estos compuestos se promueve mediante un efecto cooperativo en los primeros pasos. A partir de este punto, la adición de nuevas moléculas a las posiciones externas tiene menos influencia en todo el agregado. Como se indicó anteriormente, las interacciones principales implicadas en el proceso de autoensamblaje son la unión por enlaces de hidrógeno de la amida y la interacción de Van der Waals de las cadenas de alquilo largas. Para determinar la contribución neta de cada uno de ellos al autoensamblaje, hemos considerado los agregados tetraméricos. La energía de interacción total ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) se puede calcular a partir de la energía de agregación total ( $\Delta E_{\text{agg}}$ ) y la energía de distorsión de una molécula de diamida ( $\Delta E_{\text{dist}}$ ).

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{agg}} - 4 \Delta E_{\text{dist}}$$

La energía de interacción total se puede dividir en dos contribuciones: enlace de hidrógeno ( $\Delta E_{\text{HB}}$ ) e interacción de Van der Waals ( $\Delta E_{\text{vdW}}$ ).

$$\Delta E_{\text{int}} = \Delta E_{\text{HB}} + \Delta E_{\text{vdW}}$$

La  $\Delta E_{\text{HB}}$  se calculó usando agregados tetraméricos modelo en el que las cadenas de alquilo C16 se reemplazaron por un grupo metilo. La contribución de Van der Waals se estimó a partir de la diferencia entre  $\Delta E_{\text{int}}$  y  $\Delta E_{\text{HB}}$ . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

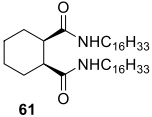
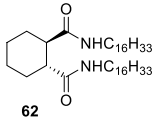
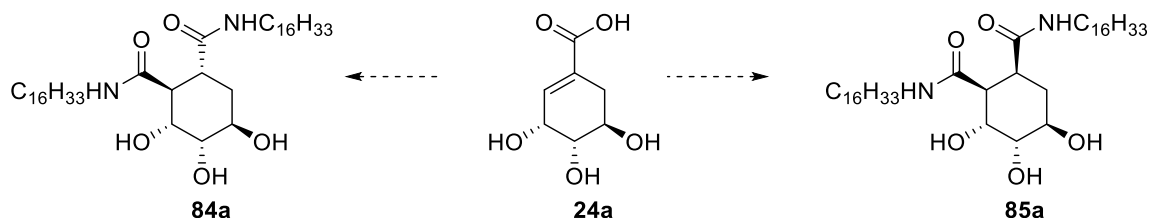
Compuesto	$\Delta E_{\text{int}}$	$\Delta E_{\text{HB}}$	$\Delta E_{\text{vdW}}$
 61	-110.5	-70.5 (63.8)	-40.0 (36.2)
 62	-102.6	-61.6 (60.1)	-40.9 (39.9)

Tabla 5. Energías de interacción total y contribuciones de las interacciones de enlace de hidrógeno y Van der Waals para agregados tetraméricos de **61** y **62** en el nivel de cálculo M06-2X / 6-31G (d). Energías en kcal/mol. Entra paréntesis el porcentaje de energía de interacción total

Los resultados muestran que predomina la contribución del enlace de hidrógeno. Sin embargo, los enlaces de hidrógeno son direccionales, mientras que las fuerzas de Van der Waals no lo son. Por lo tanto, a pesar de que ambas interacciones son importantes para el autoensamblaje, los enlaces de hidrógeno determinarían la dirección y la estructura de los agregados.

### 3.1.3 Organogeles de bisamidas de ácidos ciclohexano-1,2-dicarboxílicos derivados del ácido (-)-shikímico

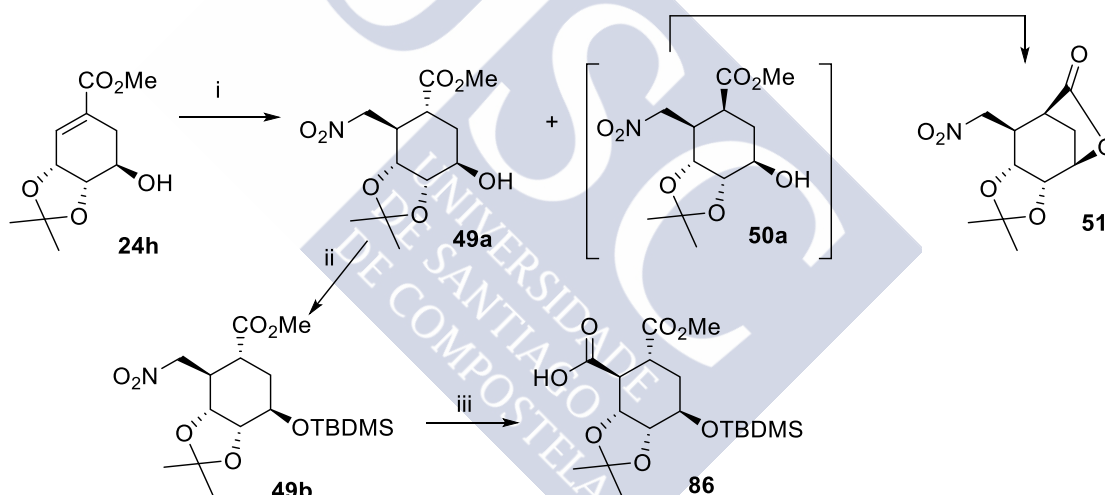
En este apartado se recogen los trabajos de extensión de los estudios de propiedades gelificantes de ciclohexano-1,2-dicarboxamidas, expuestos en el apartado anterior, al caso de las bisamidas similares derivadas del ácido (-)-shikímico **84a** y **85a**.



Esquema 25

Se describen a continuación los resultados logrados, exponiendo en primer lugar, de forma separada, la síntesis de las bisamidas **84a** y **85a** y, a continuación, los correspondientes estudios de sus propiedades.

#### 3.1.3.1 Síntesis de la ciclohexano-1,2-dicarboxamida **84a**



Esquema 26. Condiciones: i)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , DBU, t.a., 48 h (**51**: 45%; **49a**: 35%). ii) TBDMSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h (90%). iii)  $\text{NaNO}_2$ , AcOH, DMSO, 35 °C, 72 h (55%)

Como ya se ha indicado (pág. 19), la reacción de adición de Michael del nitrometano al derivado **24h** del ácido (-)-shikímico condujo a la formación de una mezcla de los ácidos 2-nitrometilciclohexanocarboxílicos **50a** (45%) y **49a** (35%), ciclando espontáneamente el primero a la nitrolactona bicíclica **51**.

Nuestros trabajos se iniciaron con la transformación del nitroéster *trans* **49a** en el compuesto dicarboxílico **86**. Ello requirió primero proteger el grupo hidroxilo de **49a**, transformando este compuesto en su derivado **49b**. Se empleó para ello TBDMSCl e imidazol, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>21</sup>

A continuación, este compuesto **49b**, con sus tres grupos hidroxilo protegidos, se sometió a una reacción de Nef, tratándolo con nitrito sódico y ácido acético a 35 °C, durante 72 horas. El ácido **86** deseado, que se obtuvo con un rendimiento de un 55%, se identificó a partir de sus

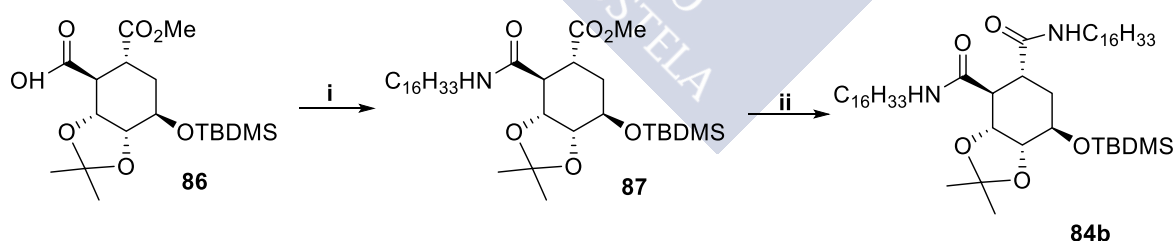


propiedades espectroscópicas y espectrométricas. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observan las señales siguientes: un singlete ancho de seis protones, a 0.08 ppm, debido a los dos  $\text{CH}_3$  del Si, otro singlete ancho de nueve protones a 0.88 ppm, correspondiente al grupo *tert*-butilo, dos singletes a 1.35 y 1.52 ppm, de tres protones cada uno, que se asocian al grupo acetónido, un singlete de tres protones a 3.68 ppm, debido al éster metílico ( $-\text{OCH}_3$ ) y un singlete ancho de un protón, a 9.32 ppm, correspondiente al OH del grupo ácido. En cuanto a su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se encontraron las siguientes señales representativas: a -4.9 y -4.8 ppm las señales de los dos grupos  $\text{CH}_3$  del Si, a 18.1 ppm la señal del carbono cuaternario del grupo *tert*-butilo, a 52.3 ppm la señal del éster metílico ( $-\text{OCH}_3$ ), a 109.7 ppm el carbono cuaternario del grupo acetónido y a 174.6 y 178.9 ppm las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$ . El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con una relación  $m/z=411.1809$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z=411.1815$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Si}$ . En su espectro de IR se observa la banda del  $\text{C}=\text{O}$  a  $1735\text{ cm}^{-1}$  y la banda del OH del grupo ácido carboxílico a  $3375\text{ cm}^{-1}$ .

Prosiguiendo con nuestros trabajos, se llevó a cabo a continuación la transformación del derivado del ácido 1,2-dicarboxílico **86** en la dicarboxamida correspondiente **84b**.

El tratamiento de **86** con hexadecilamina, utilizando como agente acoplante PyBOP y como base DIEA permitió obtener la amida **87** con un rendimiento del 74 % (Esquema 27).

Este compuesto pudo indentificarse a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observa un multiplete entre 0.84-0.89 ppm que incluye el  $\text{CH}_3$  terminal de la cadena *N*-alquílica, un multiplete entre 1.24-1.29 ppm, de veintiseis protones, asociado a los grupos  $\text{CH}_2$  de la cadena *N*-alquílica, un singlete de tres protones a 3.68 ppm, del éster metílico ( $-\text{OCH}_3$ ) y un triplete a 6.19 ppm, de un protón, que corresponde al grupo NH de la molécula. Su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra, entre otras, las siguientes señales: a 14.2 ppm una señal correspondiente al grupo  $\text{CH}_3$  de la cadena *N*-alquílica y a 172.5 y 176.0 ppm las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$ . Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=612.4654$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z=612.4659$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{34}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{Si}$  del compuesto. En su espectro de IR se observan las dos bandas de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1740$  y  $1652\text{ cm}^{-1}$  y la banda del NH a  $3322\text{ cm}^{-1}$ .



Esquema 27. Condiciones: i) PyBOP, DIEA,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ , t.a., 2 h (74%). ii) 2-hidroxipiridina,  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}$ , THF seco, ref., 2 h (64%)

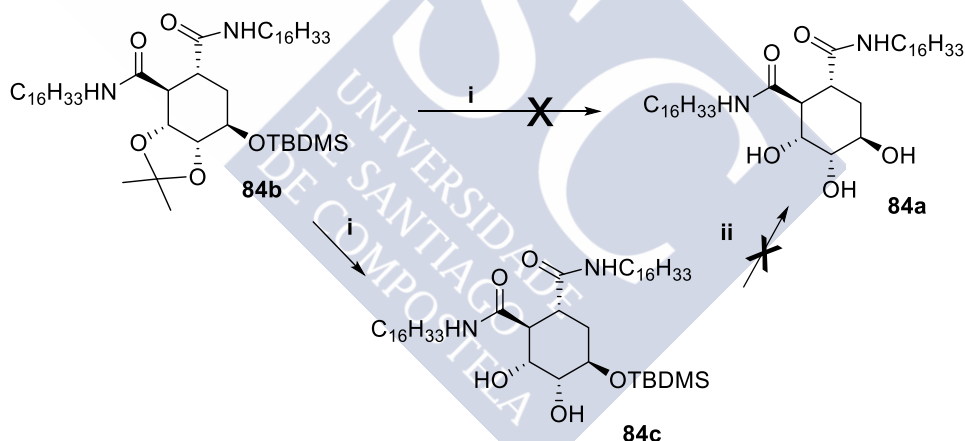
A continuación, la amida **87** se transformó en la diamida **84b** tratándola con hexadecilamina, empleando como catalizador 2-hidroxipiridina (Esquema 27). Sorprendentemente, se obtuvo un rendimiento de solo un 64%.

La formación de esta diamida **84b** se constató fácilmente a partir de su espectro de RMN- $^1\text{H}$  donde se observa un multiplete a 0.84-0.89 ppm que incluye los  $\text{CH}_3$  terminales de las cadenas *N*-alquílicas, un singlete ancho a 1.24 ppm de cincuenta y dos protones de los grupos  $\text{CH}_2$  de las cadenas *N*-alquílicas, y dos triplete a 5.76 y 5.93 ppm, de un protón, de los grupos



NH de la molécula. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se encontraron las siguientes señales, entre otras: a 14.2 ppm una señal correspondiente a los grupos  $\text{CH}_3$  de las cadenas *N*-alquílicas y a 172.7 y 174.1 ppm las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$ . Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 821.7169$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z = 821.7167$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{49}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  del compuesto. En su espectro de IR se observan la banda de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1653\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los NH a  $3311\text{ cm}^{-1}$ .

Finalmente, esta diamida **84b** se trató con TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), con objeto de desproteger sus tres grupos OH, comprobándose la desprotección selectiva de los grupos OH del acetónido, toda vez que se obtuvo el compuesto **84c**, como pudo establecerse fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  presenta, entre otras señales, dos singuletes a 0.04 y 0.05 ppm, de tres protones cada uno, correspondiente a los grupos  $\text{CH}_3$  del Si, un multiplete a 1.17-1.52 ppm, de cincuenta y seis protones, de los  $\text{CH}_2$  de las cadenas *N*-alquílicas, un singlete ancho a 5.00 ppm, de dos protones, correspondiente a los dos grupo OH y dos tripletes a 6.11 y 7.18 ppm, de un protón cada uno, de los grupos NH de la molécula. Su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra, entre otras, las siguientes señales: a -4.8 ppm una señal correspondiente a los grupos  $\text{CH}_3$  del Si, a 18.1 ppm la señal del carbono cuaternario del grupo *tert*-butilo y a 173.1 y 174.5 ppm las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$ . Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 781.6855$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z = 781.6854$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{46}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  del compuesto. En su espectro de IR se observa la banda de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1645\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los NH a  $3297\text{ cm}^{-1}$ .

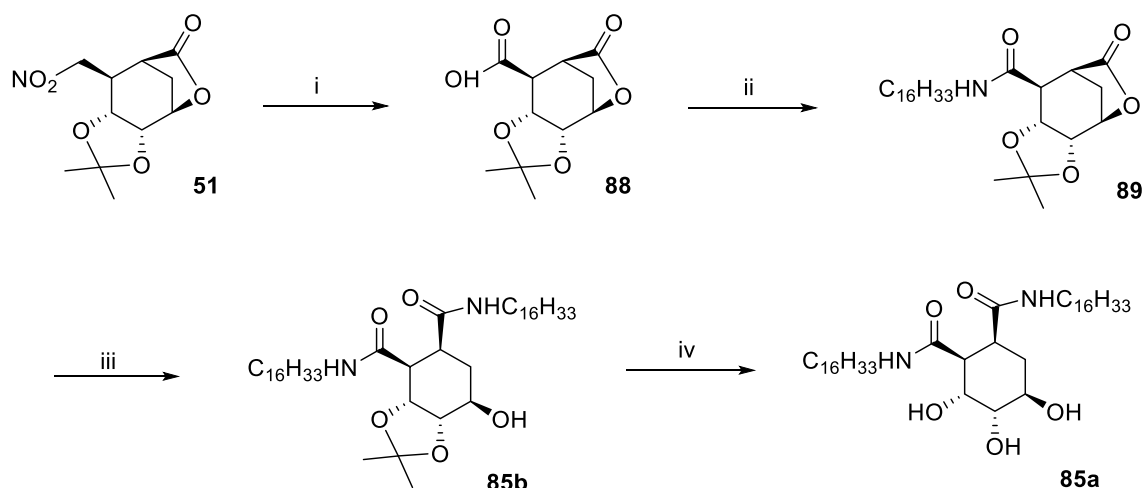


Esquema 28. Condiciones: i) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), MeOH, t.a., 12 h (47%). ii) TBAF, THF seco, t.a., ref., 24 h

Sorprendentemente, cuando finalmente se trató la bisamida dihidroxilada **84c** con TBAF, con objeto de desproteger el tercer grupo OH, no pudo obtenerse la bisamida trihidroxilada **84a**. El resultado fue la formación de una mezcla compleja de productos, carente de interés.

### 3.1.3.2 Síntesis de la ciclohexano-1,2-dicarboxamida **85a**

La bisamida trihidroxilada **85a** se obtuvo a partir de la nitrolactona bicíclica **51**, preparada a partir del ácido (-)-shikímico, como se indica en la página 55.



Esquema 29. Condiciones: i) NaNO<sub>2</sub>, AcOH, DMSO, 35 °C, 72 h (76%). ii) PyBOP, DIEA, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF, t.a., 2 h (98%). iii) 2-hidroxipiridina, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N, THF seco, ref., 2 h (30%). iv) TFA/H<sub>2</sub>O (2:1), MeOH, t.a., 15 h (46%)

Como se indica en el Esquema 29, al someter la nitrolactona **51** a las condiciones de Nef empleadas previamente con **49b**, (pág. 55), se obtuvo el ácido carboxílico **88** esperado (76% de rendimiento), como pudo establecerse fácilmente a partir de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H, donde se observan, entre otras señales, dos singuletes de tres protones cada uno, a 1.39 y 1.56 ppm, que corresponden al grupo metilendioxo, y un singulete ancho de un protón a 5.13 ppm correspondiente al H del grupo carboxilo. Otra evidencia de la obtención de este derivado ácido **88** es la ausencia de la señal del CH<sub>2</sub> en la posición contigua al grupo NO<sub>2</sub>, que muestra el RMN-<sup>1</sup>H del compuesto de partida a 4.50 ppm. La transformación del grupo CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> de **51** en el grupo -COOH de **88** se evidenció mejor mediante su espectro de RMN-<sup>13</sup>C, que incluye: dos señales de grupos C=O a 173.2 y 176.4 ppm (una más que el compuesto de partida). Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación m/z= 265.0684 [M+Na]<sup>+</sup> (valor teórico m/z= 265.0688), que confirmó su fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> del compuesto. En su espectro de IR se observan las bandas de los grupos C=O a 1766 y 1701 cm<sup>-1</sup> y la banda del grupo OH a 3452 cm<sup>-1</sup>.

Prosiguiendo con nuestro plan del Esquema 29, la reacción del ácido carboxílico **88** con hexadecilamina en presencia de PyBOP y DIEA, condujo a la amida correspondiente **89** (98%). La formación de esta amida pudo constatare fácilmente a partir de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H donde se observa un triplete de tres protones, a 0.86 ppm, que corresponde al grupo CH<sub>3</sub> de la cadena N-alquílica, un multiplete de veintiseis protones, entre 1.22-1.29 ppm, correspondiente a los grupos CH<sub>2</sub> de la cadena N-alquílica y un triplete de un protón, a 5.69 ppm, del grupo NH de la molécula. Su espectro de RMN-<sup>13</sup>C incluye, entre otras, las señales siguientes: a 14.2 ppm una señal correspondiente al grupo CH<sub>3</sub> terminal de la cadena N-alquílica y a 171.0 y 172.3 ppm las señales de los dos grupos C=O. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación m/z= 466.3537 [M+H]<sup>+</sup> (valor teórico m/z= 466.3527), que confirmó la fórmula molecular C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> del compuesto. En su espectro de IR se observan dos bandas de los grupos C=O a 1766 y 1645 cm<sup>-1</sup> y la banda del NH a 3259 cm<sup>-1</sup>.

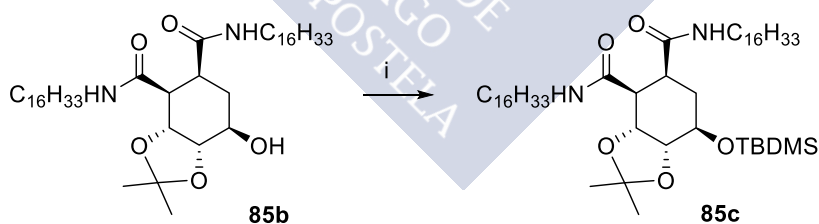
Esta amida **89** se sometió a una segunda reacción con hexadecilamina, empleando ahora 2-hidroxipiridina como catalizador. Ello produjo la apertura de la lactona, obteniéndose la ciclohexano-1,2-diamida polisustituida **85b** con un 30% de rendimiento.

La diamida **85b** se identificó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observa un multiplete entre 0.85-0.89 ppm de seis protones que corresponde a los dos grupos  $\text{CH}_3$  de las cadenas *N*-alquílicas (uno más que el compuesto de partida), un multiplete entre 1.24-1.31 ppm de cincuenta y dos protones (veintiséis más que el producto de partida), debido a los grupos  $\text{CH}_2$  de las dos cadenas *N*-alquílicas, un doblete, a 6.44 ppm, del OH, y dos tripletes, de un protón cada uno, a 6.96 y 7.33 ppm, que se asocian a los grupos NH de amida la molécula. En cuanto a su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se encontraron, entre otras, las siguientes señales: a 14.3 ppm la señal correspondiente a los grupos  $\text{CH}_3$  de las cadenas *N*-alquílicas y a 172.4 y 174.7 ppm las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$  de amida. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=707.6291$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z=707.6297$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_5$ . En su espectro de IR se observan las bandas de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1652\text{ cm}^{-1}$  y la banda del NH a  $3327\text{ cm}^{-1}$ .

Esta diamida **85b** se transformó en la diamida **85a**, con todos sus grupos hidroxilo libres, tratándola con TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1), con un rendimiento moderado (46%).

La obtención de **85a** pudo constatarse a partir de su espectro de RMN- $^1\text{H}$  que incluye señales debidas a un total de setenta y ocho protones (cuatro menos que el compuesto de partida). Son especialmente relevantes el multiplete de tres protones a 3.34-4.39 ppm, debido a los tres grupos OH. La retirada del grupo protector acetónido también se puso de manifiesto mediante su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , que presenta señales de cuarenta átomos de carbono (tres menos que el del compuesto de partida, justamente los del grupo acetónido). Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=667.5976$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z=667.5984$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_5$ . En su espectro de IR se observan las dos bandas de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1649\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los NH a  $3328\text{ cm}^{-1}$ .

Finalmente, por analogía con el caso de la bisamida trihidroxilada análoga **84a** (pág. 57), se decidió preparar también ahora la bisamida **85c**, con sus tres grupos hidroxilo protegidos. Esta bisamida **85c** se obtuvo fácilmente tratando la bisamida monohidroxilada **85b** con TBDMSCl e imidazol (74%) (Esquema 30).



Esquema 30. i) TBDMSCl, imidazol, DMF seca, t.a., 16 h (74%)

La formación de la diamida **85c** pudo constatarse fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  incluye dos singuletes a 0.05 y 0.09 ppm, de tres protones cada uno, correspondientes a los grupos  $\text{CH}_3$  del Si, así como un multiplete a 0.85-0.90 ppm, de quince protones, correspondiente al grupo *tert*-butilo y a los dos grupos  $\text{CH}_3$  de las cadenas *N*-alquílicas. Su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra, entre otras, señales debidas al grupo TBDMS: a -4.7 y -4.2 ppm dos señales correspondientes a los grupos  $\text{CH}_3$  del Si y a 18.2 ppm el carbono cuaternario perteneciente al *tert*-butilo. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=821.7129$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z=821.7161$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{49}\text{H}_{96}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ . En su espectro de IR se observan las dos bandas de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a  $1652\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los NH a  $3287\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.1.3.3 Estudio de las propiedades de las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **84b-c** y **85a-c** derivadas del ácido (-)-shikímico

De manera similar a las ciclohexano-1,2-dicarboxamidas **61** y **62** (pág. 44), sus análogas polihidroxiladas **84b-c** y **85a-c** fueron objeto de los estudios que se exponen a continuación.

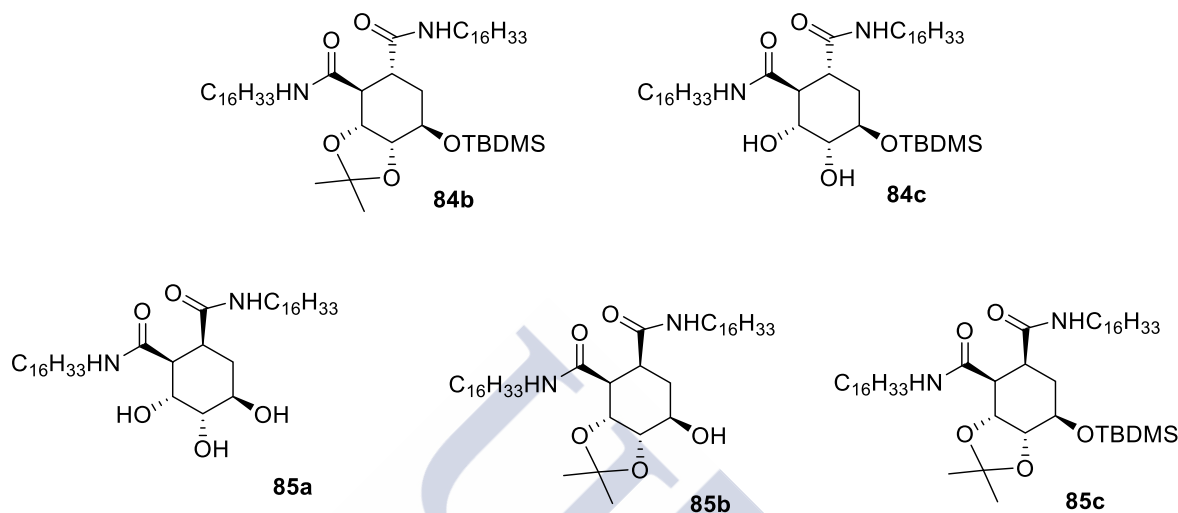


Figura 29

#### 3.1.3.3.1 Estudios de gelificación

Se discuten en este apartado los estudios de gelificación de esta serie de nuevas ciclohexano-1,2-dicarboxamidas preparadas a partir del ácido (-)-shikímico, comparándolas con sus análogas previas **61** y **62**, con objeto de establecer la influencia de los grupos OH libres en su capacidad gelificante.

La capacidad de gelificación de los compuestos **84b-c** y **85a-c** se estudió utilizando también catorce disolventes (próticos o apróticos) de diferente constante dieléctrica: pentano, 1,4-dioxano, tolueno,  $Et_2O$ ,  $CHCl_3$ ,  $AcOEt$ , THF,  $CH_2Cl_2$ ,  $i$ -PrOH,  $CH_3(CO)CH_3$ , EtOH, MeOH,  $CH_3CN$ , y  $H_2O$ . Los resultados aparecen recogidos en la tabla de gelificación (pág. 61).

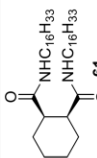
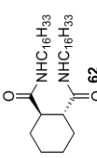
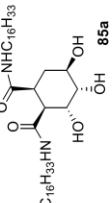
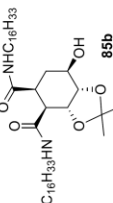
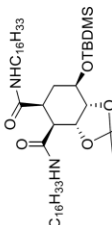
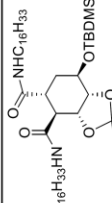
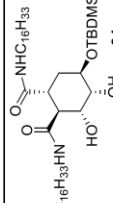
Compuesto	Pentano	1,4-Dioxano	Tolueno	Et <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	AcOEt	THF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	iPrOH	Acetona	EtOH	MeOH	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O
 <b>61</b>	30	51	100	I	S	I	I	I	I	I	I	I	I	I
 <b>62</b>	I	3	7	I	18	I	I	I	I	I	I	I	I	I
 <b>85a</b>	I	102	82	I	82	I	S	S	I	I	I	I	I	I
 <b>85b</b>	I	51	102	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
 <b>85c</b>	83	S	S	S	S	100	S	S	100	S	21	17	S	S
 <b>84b</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	50	16	S	S
 <b>84c</b>	54	61	64	70	S	45	S	S	S	22	56	70	S	S

Tabla de gelificación. Comportamiento gelificante de LMWOG **61** y **62**<sup>52</sup>, **84b-c** y **85a-c** en los disolventes indicados. La constante dieléctrica aumenta de izquierda a derecha; mgc en mg/mL. I= insoluble, S= soluble

Los compuestos **84b-c** y **85a-c** presentaron un comportamiento diferente con respecto a **61** y **62**, como era de esperar, lo que indica claramente que la sustitución adicional del anillo juega un papel significativo.

La bisamida **85c** es soluble en todos los disolventes ensayados, mostrando buenas propiedades gelificantes en EtOH ( $mgc = 21$  mg/mL) y MeOH ( $mgc = 17$  mg/mL) y peores en pentano, AcOEt e *i*-PrOH.

El compuesto **85b**, que está relacionado estructuralmente con **85c**, del que se diferencia en que tiene un grupo hidroxilo libre, es insoluble solo en pentano, mostrando propiedades organogelificantes en 1,4-dioxano y en tolueno, aunque malas (valores de  $mgc$  muy altos). Un comportamiento similar se observa en el caso de **85a**, con sus tres grupos OH libres. Presenta un perfil de solubilidades peor que **85b**, pues es insoluble en pentano, Et<sub>2</sub>O, AcOEt, *i*-PrOH, acetona, EtOH, MeOH y CH<sub>3</sub>CN, gelificando en 1,4-dioxano, tolueno y CHCl<sub>3</sub>, aunque con valores elevados de  $mgc$ , siendo por ello también un mal agente gelificante. Comparando **85c**, **85b** y **85a**, parece evidente que la presencia de grupos OH libres perturba la capacidad de gelificación.

En lo referente a los compuestos con disposición *trans* de los grupos amida, el derivado **84b** resultó ser soluble en todos los disolventes, mostrando propiedades gelificantes moderadas en EtOH y buenas en MeOH ( $mgc = 16$  mg/mL). A su vez, su análogo **84c**, con dos grupos hidroxilo libres, también es soluble en todos los disolventes ensayados, gelificando en el mayor número de ellos (pentano, 1,4-dioxano, tolueno, Et<sub>2</sub>O, AcOEt, acetona, EtOH y MeOH), comportándose como un buen organogel en acetona ( $mgc = 22$  mg/mL) y mostrando capacidad gelificante moderada en los restantes disolventes.

En definitiva, muestran buenas propiedades gelificantes, en EtOH y MeOH, las bisamidas **85c** y **84b**, con todos sus grupos OH protegidos. La bisamida **84b** es más selectiva que **85c** (gelifica en EtOH y MeOH), aunque solo se comporta como un buen organogel en MeOH. En cuanto a **85c**, que gelifica un mayor número de disolventes, muestra ser un buen agente gelificante en EtOH y MeOH. Sin embargo, las diferencias entre estos diastereoisómeros no son muy notables, lo que significa que la influencia de la estereoquímica en los anillos de ciclohexano pentasustituidos completamente protegidos es baja, contrariamente al comportamiento de los isómeros **61** y **62**, donde **62** es un agente gelificante mucho mejor que **61**.

Los geles obtenidos fueron termorreversibles y estables a temperatura ambiente durante varias semanas.

Para poder entender mejor los resultados de gelificación descritos anteriormente, las diamidas **84b-c** y **85a-c** están siendo objeto de estudio de RMN-<sup>1</sup>H, IR, microscopía electrónica de barrido (SEM), dicroísmo circular (CD) y cálculos teóricos, en la Universidad Autónoma de Barcelona, por parte del Dr. Bernat Pi Boleda.



### **3.2 SINTESIS DE OCTAHIDROISOINDOLES DERIVADOS DEL ÁCIDO (-)-SHIKÍMICO, DE POTENCIAL INTERÉS FARMACOLÓGICO**





### 3.2.1 Introducción general sobre octahidro-1*H*-isoindoles

Los indoles, cuya unidad estructural básica -el indol- aparece recogida en la Figura 30, son un grupo importante de compuestos heterocíclicos aromáticos ampliamente presentes en la Naturaleza, donde juegan importantes funciones biológicas.

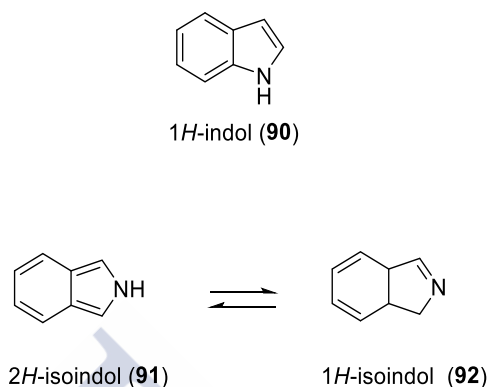


Figura 30. Estructura general de los indoles y de los isoindoles

Los isoindoles, isómeros constitucionales de los indoles (Figura 30), a pesar de ser heterociclos aromáticos  $10\pi$  muy importantes, raramente se encuentran en la Naturaleza, excepto cuando el esqueleto forma parte de un sistema  $\pi$ -aromático.<sup>54</sup> Son relativamente inestables, por lo que su reactividad se limita a la sustitución aromática electrófila, existiendo muy pocos ejemplos de reacciones de sustitución nucleófila aromática.<sup>55</sup>

Entre los usos de los isoindoles se encuentra el empleo como drogas, agentes anticancerígenos, antiinflamatorios, antirretrovirales, etc. Otra aplicación bastante extendida es su empleo como tintes.

A continuación, se muestra en la Figura 31 una selección de compuestos con estructuras de tipo isoindólico (isoindolonas y ftalimidas), relevantes dadas sus aplicaciones.<sup>56</sup>

<sup>54</sup> Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5626-5640.

<sup>55</sup> Diana, P.; Martorana, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Carbone, A.; Cirrincione, G. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2072-2080.

<sup>56</sup> Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048-2078.

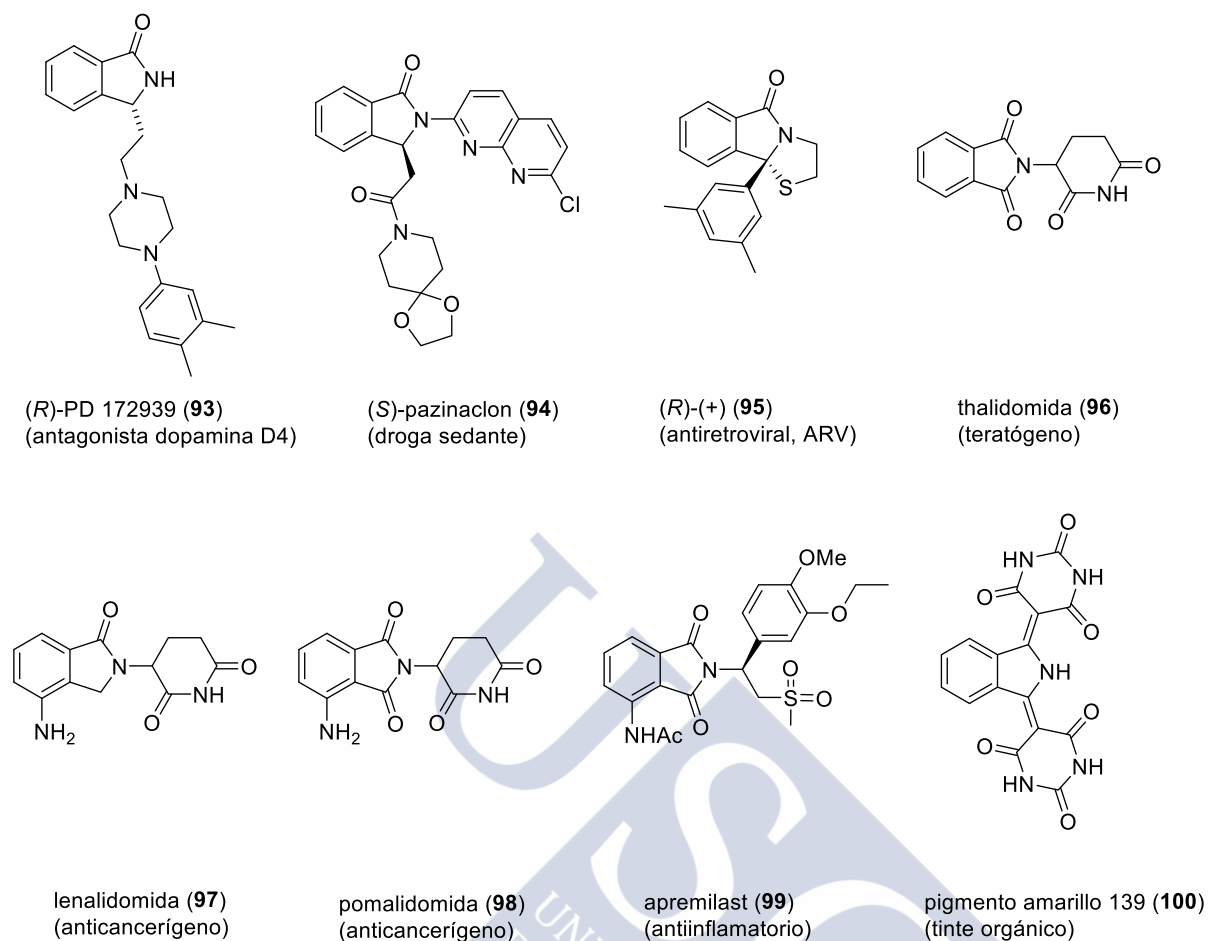


Figura 31. Ejemplos de compuestos con estructuras de tipo isoindólico y sus propiedades

Dada su relación con esta tesis doctoral, se incluye en este apartado una breve referencia a los octahidroisoindoles, derivados totalmente hidrogenados del isoindol, habiendo sido descritos los cuatro estereoisómeros de este compuesto (Figura 32).

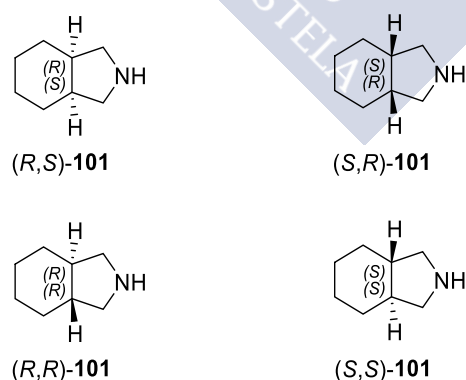
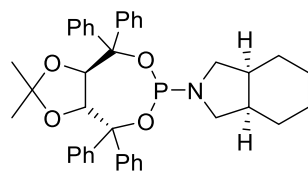


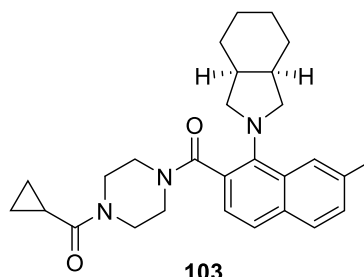
Figura 32. Estereoisómeros del octahidro-1H-isoindol

A continuación, se muestra una relación adicional de octahidroisoindoles con diferentes aplicaciones (Figura 33).



**102**  
(catalizador)

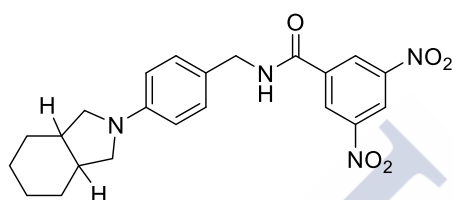
*Angew.Chem. Int.Ed.* **2016**, 55,2186-2190



**103**

(Inhibidor de las aldehído deshidrogenasas (ALDH))

*J.Med.Chem.* **2018**, 61, 4883-4903



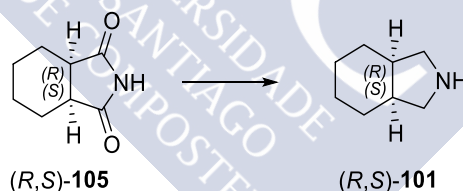
**104**

(Agente antitubercular (anti-TB))

*Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 741-745

Figura 33. Ejemplos de octahidroisoindoles y sus propiedades

Uno de los métodos más empleados para la obtención de los octahidro-1*H*-isoindoles se basa en la reducción de los grupos carbonilo de la hexahidrophthalimida, empleando diferentes agentes reductores. Así lo describen You-Chun y colaboradores,<sup>57</sup> en cuyo caso llevan a cabo esta reducción empleando  $\text{KBH}_4\text{:MgCl}_2$  como agente reductor (Esquema 31).



Esquema 31. Condiciones: i)  $\text{KBH}_4\text{:MgCl}_2$  (1:1), THF, reflujo, 24 h. ii) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflujo, 2 h (79 %)

Las síntesis estereoespecíficas de octahidroisoindoles y metanoisoindoles ha jugado un papel importantísimo en el desarrollo de métodos para la preparación de medicamentos altamente activos. Su síntesis se basa en la reducción de los grupos carbonilo de los tetra y hexahidro ácidos ftálicos, empleando, en este caso,  $\text{LiAlH}_4$ . Un ejemplo de este tipo de compuestos es la guanisolina (**106**), un adrenobloqueador e hipotensivo. Un segundo ejemplo es la tripamida (**107**), que es también un agente hipotensivo y además tiene efectos diuréticos (Figura 34).<sup>58</sup>

<sup>57</sup> You-Chun, Q. *et al. Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7595-7598.

<sup>58</sup> G. E., Marinicheva; T. I.; Gubina *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2004**, 40, 1517-1535.

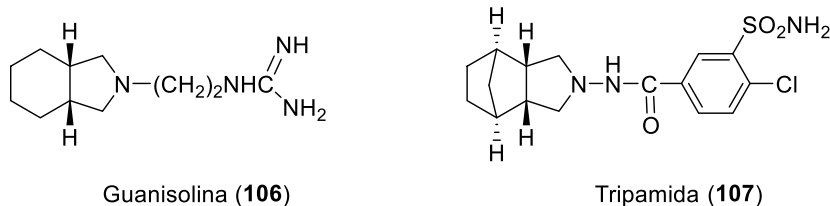
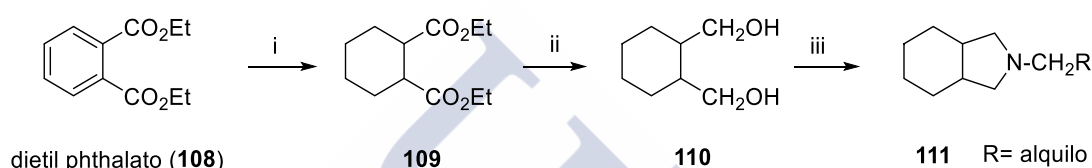


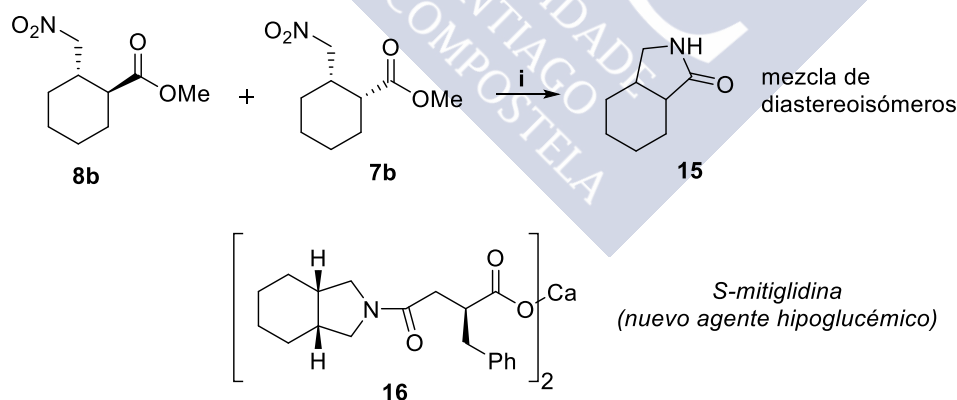
Figura 34

La obtención del octahidroisoindol **111** (Esquema 32) se llevó a cabo mediante una aminación catalítica reductora. Para ello se partió del dietilftalato **108**, que se sometió a una hidrogenación catalítica y a la reducción de los grupos éster a alcohol, dando lugar al derivado **110**, el cual se sometió finalmente a una aminación catalítica empleando nitrilos alifáticos.<sup>58</sup>



Esquema 32. Condiciones: 1)  $H_2$ , catalizador. ii)  $LiAlH_4$ . iii)  $RCN$ ,  $H_2$ , catalizador

Otro de los métodos de obtención de octahidroisoindoles se basa en la hidrogenación catalítica de nitroésteres, como **8b** y **7b**, los cuales, mediante una ciclación intramolecular, darían lugar a lactamas bicíclicas, como la lactama bicíclica **15** (Esquema 33). Finalmente, una reducción de su grupo carbonilo generaría los octahidroisoindoles deseados. Un ejemplo de este tipo de compuestos sería **16**, la sal cálcica de la (*S*)-mitiglidina,<sup>6</sup> la cual se emplea como agente hipoglucémico (ya mencionado con anterioridad en la introducción general de esta tesis doctoral (pág. 13)).



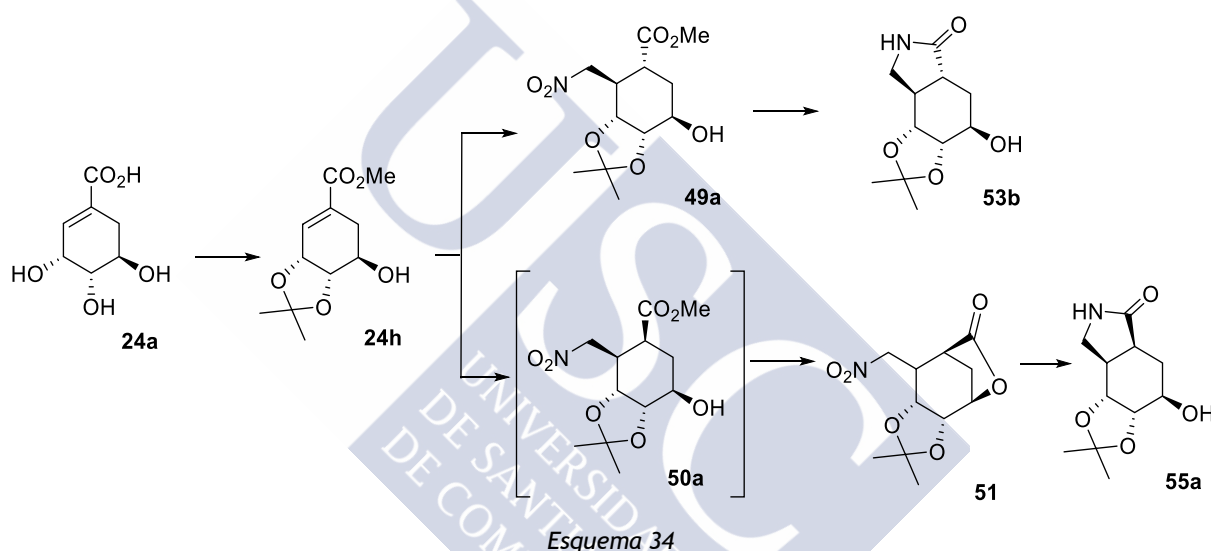
Esquema 33. Condiciones: i)  $H_2/Ni\text{-Raney}$ ,  $MeOH$ , t.a. (84%)

Hasta la fecha no se han publicado estudios de síntesis de octahidroisoindoles polihidroxilados, que como habíamos mencionado anteriormente, es uno de los objetivos de esta tesis, lo que hace que nuestros estudios sean novedosos.

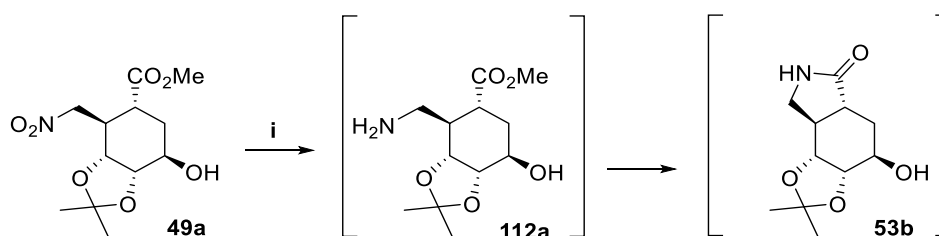
### 3.2.2 Antecedentes y plan de trabajo

Como ya se indicó previamente en esta tesis (pág. 19), en nuestro grupo de investigación se llevaron a cabo estudios sobre síntesis de ácidos 2-aminometilciclohexánicos polihidroxilados a partir del ácido (-)-shikímico, que nosotros retomamos, con objeto de aplicarla al desarrollo de la síntesis de octahidroindoles polihidroxilados que se describe en este capítulo de la tesis.

Como se indica en el Esquema 34, en los trabajos previos de preparación de estos  $\gamma$ -aminoácidos, tras proteger el grupo carboxilo del ácido (-)-shikímico como éster y sus dos grupos hidroxilo en *cis* como acetónido, <sup>59</sup> el compuesto **24h** resultante, se trató con nitrometano en medio básico, lo que dio lugar a la formación de una mezcla de dos productos de adición de Michael, el *trans*-2-nitrometilciclohexanocarboxilato de metilo **49a** (35%) y el *cis*-2-nitrometilciclohexanocarboxilato de metilo **50a**, que en las condiciones de reacción experimentó un lactonización espontánea, que condujo a la nitrolactona tricíclica **51** (45%).



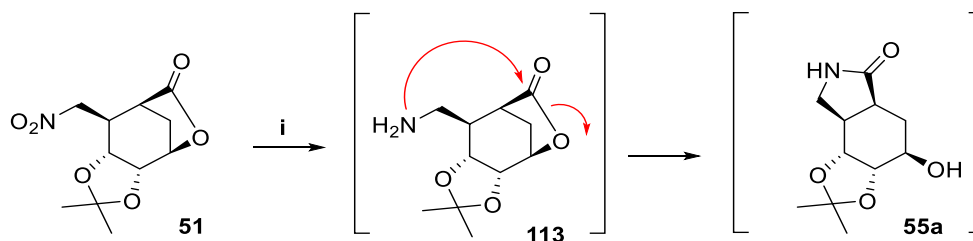
Prosiguiendo con los trabajos programados, cuando el  $\gamma$ -nitroéster ciclohexánico **49a** se sometió a hidrogenación catalítica, con objeto de transformarlo en el  $\gamma$ -aminoéster **112a** correspondiente, se observó que este compuesto experimenta una lactamización espontánea, toda vez que se obtuvo como único producto de reacción la lactama tricíclica correspondiente **53b**, como pudo establecerse fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas.



Esquema 35. Condiciones: i)  $H_2$  (1 atm),  $Ni$ -Raney,  $MeOH$ ,  $t.a.$ , 18 h (98%)

<sup>59</sup> Sing, C.; Jiang, S.; Singh, G. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 2833-2871.

Sorprendentemente, cuando la nitrolactona bicíclica **51** se sometió a condiciones idénticas de hidrogenación catalítica, se obtuvo de forma cuantitativa la  $\gamma$ -lactama tricíclica **55a**, formalmente la correspondiente al *cis*-2-nitrometilciclohexanoato de metilo **50a** (pág. 69), también fácilmente identificable en base a sus propiedades espectroscópicas.



Esquema 36. Condiciones: i)  $H_2$  (1 atm), Ni-Raney, MeOH, t.a., 18 h (98%)

La formación de esta lactama **55a** a partir de la nitrolactona tricíclica **51** puede explicarse admitiendo que la hidrogenación catalítica de esta lactona da lugar a la formación de la aminolactona **113** (Esquema 36), experimentando ésta un reordenamiento espontáneo en las condiciones de reacción, resultado del ataque intramolecular del grupo  $-NH_2$  al grupo carbonilo, que da lugar a la formación del anillo de la lactama y a la apertura simultánea del anillo lactónico.

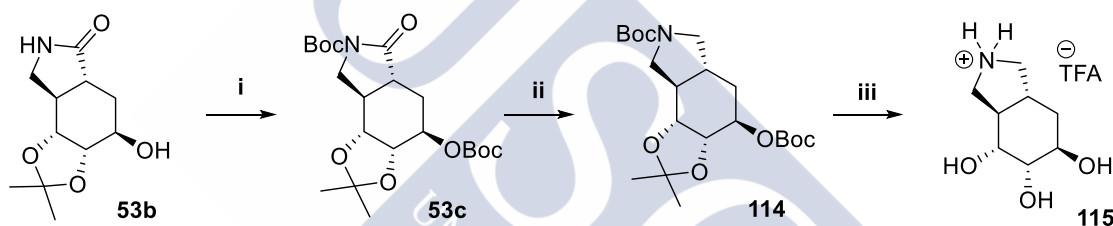
Procediendo de manera similar, nosotros obtuvimos nuevamente estas dos  $\gamma$ -lactamas, con objeto de transformarlas en los octahidroindoles correspondientes y llevar a cabo luego estudios de su actividad farmacológica. Los resultados logrados se describen a continuación.



### 3.2.3 Síntesis de octahidro-1*H*-isoindoles polihidroxilados derivados del ácido (-)-shikímico

Obtenidas las dos  $\gamma$ -lactamas tricíclicas **53b** y **55a** a partir del ácido (-)-shikímico, como se indica en el apartado previo, se llevó a cabo su transformación en los octahidroisoindoles correspondientes.

Como se indica en el Esquema 37, se trató la lactama **53b** con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en medio básico, con objeto de proteger su átomo de nitrógeno y su grupo hidroxilo de la posición C-4. Se obtuvo así su derivado **53c** con un rendimiento de un 94%, tras purificación mediante cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3). La introducción de los dos grupos *tert*-butilo se dedujo fácilmente a partir de la presencia en su espectro de RMN- $^1\text{H}$  de un multiplete entre 1.36-1.52 ppm, que incluye dieciocho protones, debidos a estos grupos. Esto se confirmó también mediante el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , que incluye, entre otras, señales de ocho grupos  $\text{CH}_3$  a 26.2, 27.7, 28.0 y 28.3 ppm, así como señales de dos grupos  $\text{CH}_2$  a 26.8 y 49.1 ppm y señales de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a 150.0, 152.1 y 172.9 ppm. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=450.2098$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z=450.2098$ ), indicando su fórmula molecular de  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ . En el espectro de IR se observan las bandas de los grupo  $\text{C}=\text{O}$  a 1744 y 1785  $\text{cm}^{-1}$ .



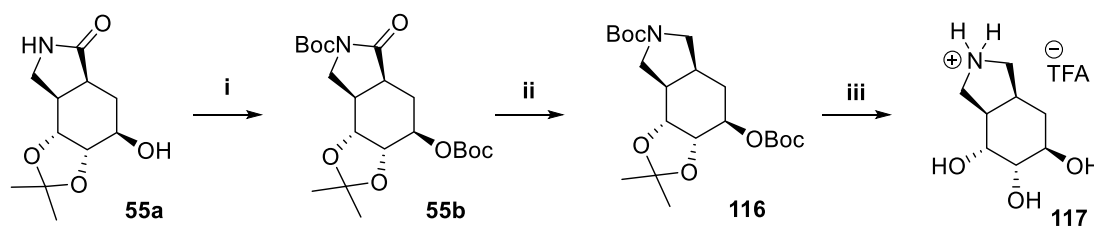
Esquema 37. Condiciones: i) DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 3 h (94%). ii)  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF seco, 0 °C a t.a., 21 h (32%). iii) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), t.a., 6 h (cuantitativo)

A continuación, se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo de lactama de **53c**, mediante tratamiento con  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  en THF seco de 0 °C a t.a. Se obtuvo así el octahidroisoindol **114**, con un 32% de rendimiento, tras purificación cromatográfica ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Hex 1:2). Su espectro de RMN- $^1\text{H}$  incluye un multiplete de dos protones entre 2.82-3.17 ppm, debido al grupo  $\text{CH}_2$  en C-6 generado en la reacción. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen señales correspondientes a dos rotámeros, debidos a los grupos *tert*-butilo de la molécula. Una evidencia adicional clara de la formación del compuesto **114** es la ausencia en su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la señal del grupo  $\text{C}=\text{O}$  de lactama, que en la lactama tricíclica precursora **53c** aparece a 172.9 ppm. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=436.2305$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z=436.2306$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ . En su espectro de IR se observan a 1696 y 1740  $\text{cm}^{-1}$  las bandas de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$ .

Finalmente, se llevó a cabo la desprotección total del compuesto **114**, tratándolo con TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) a t.a. Ello dio lugar cuantitativamente al octahidroisoindol polihidroxilado **115**, cuyos espectros de RMN- $^1\text{H}$  y de RMN- $^{13}\text{C}$  evidenciaron claramente la ausencia del acetónido, así como de los grupos *tert*-butilo. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=174.1125$   $[\text{M}]^+$  (valor teórico  $m/z=174.1125$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ . En su espectro de IR se observaron las bandas características de los grupos NH y OH, como una señal ancha, a 3357  $\text{cm}^{-1}$ .



Para la obtención del octahidroisindol polihidroxilado **117** se partió de la lactama tricíclica **55a**, tal y como se muestra en el Esquema 38.



Esquema 38. Condiciones: i) DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 3 h (66%). ii)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ , THF seco,  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 21 h (64%). iii) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), t.a., 6 h (cuantitativo)

Al tratar **55a** con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en medio básico, se llevó a cabo la protección tanto del grupo hidroxilo como del átomo de nitrógeno de la lactama, obteniéndose **55b** con un 66% de rendimiento tras purificación por columna cromatográfica (AcOEt/Hex 1:3). Su RMN- $^1\text{H}$  muestra dos singletes a 1.46 y 1.52 ppm, de nueve protones cada uno, correspondientes a los dos grupos *terc*-butilo. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  aparecen señales de ocho grupos  $\text{CH}_3$  a 24.8, 27.4, 27.8 y 28.2 ppm, dos señales de grupos  $\text{CH}_2$  a 24.3 y 47.6 ppm y tres señales de grupos  $\text{C}=\text{O}$  a 150.0, 152.4 y 175.0 ppm, que confirmaron la formación de este compuesto. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 450.2103$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 450.2098$ ), indicando una fórmula molecular de  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ . En el espectro de IR se observan las banda características de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a 1743 y  $1784\text{ cm}^{-1}$ .

La reducción del carbonilo del compuesto **55b** se llevó a cabo con  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  en THF seco de  $0^\circ\text{C}$  a t.a., para dar **116** con un 64% de rendimiento tras purificación cromatográfica (AcOEt/Hex 1:5). Su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  muestra seis señales (rotámeros), correspondientes a sus tres grupos  $\text{CH}_2$  a 29.5, 29.6, 46.4, 46.9, 51.7 y 52.1 que evidencian la reducción del  $\text{C}=\text{O}$  de amida del compuesto de partida. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 436.2311$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 436.2306$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ . En su espectro de IR se observaron las bandas características de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$  a 1697 y  $1733\text{ cm}^{-1}$ .

Finalmente, la desprotección total del compuesto **116** con TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) a t.a., dió lugar al compuesto deseado **117** con un rendimiento cuantitativo. Sus espectros de RMN- $^1\text{H}$  y de RMN- $^{13}\text{C}$  evidenciaron claramente la ausencia del acetónido, así como de los grupos *terc*-butilo. El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 174.1125$   $[\text{M}]^+$  (valor teórico  $m/z = 174.1125$ ), que confirma su fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ . En su espectro de IR se observaron las bandas características a los grupos NH y OH, como una señal ancha, a  $3345\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.2.4 Estudios biológicos

Los octahidroisindoles polihidroxilados **115** y **117** obtenidos están siendo objeto de estudios biológicos, llevados a cabo por el profesor Atsushi Kato en la Universidad de Toyama en Japón.





### **3.3 SÍNTESIS DE PÉPTIDOS DE ÁCIDOS 2-AMINOMETILCICLOHEXANOCARBOXÍlicos POLIHIDROXILADOS**



### 3.3.1 Giros peptídicos

#### 3.3.1.1 Aspectos generales

La forma tridimensional que adoptan segmentos locales de las proteínas constituye la estructura secundaria de las mismas. Las estructuras más comunes y estudiadas son las hélices y las láminas, cuyas características estructurales fueron dilucidadas por Pauling y Corey.<sup>60</sup> La disposición espacial que adoptan estos dos tipos de estructuras secundarias en la proteína depende en gran medida de un tercer tipo de estructura peptídica de pequeño tamaño, denominada giro peptídico.<sup>61</sup>

Los giros peptídicos desempeñan un papel importante a nivel estructural y funcional. Con respecto al aspecto estructural, intervienen en el plegamiento de la cadena peptídica haciendo que adopte estructuras más compactas, favoreciendo la formación de una determinada estructura terciaria, globular o fibrosa. En el aspecto funcional, los giros se ubican fundamentalmente en la región de las proteínas más expuesta al medio, por lo que influyen en procesos tales como el reconocimiento molecular, a través de interacciones entre estructuras peptídicas y sustratos o receptores. Por esta razón, los giros se utilizan como plantillas para el diseño de nuevos medicamentos, antígenos y pesticidas. También se ha demostrado que pequeños fragmentos peptídicos que contienen giros muestran excelente actividad catalítica en reacciones orgánicas asimétricas.<sup>62</sup>

Los giros son unidades no repetitivas dentro de la estructura secundaria de las proteínas, que pueden definirse como un motivo estructural donde los átomos C $\alpha$  de dos residuos separados por un pequeño número de enlaces peptídicos (normalmente de 1 a 5) se encuentran próximos en el espacio (menos de 7 Å [0,70 nm]). La proximidad de los átomos C $\alpha$  terminales a menudo se correlaciona con la formación de un enlace de hidrógeno entre los residuos correspondientes. Este enlace de hidrógeno es la base de la definición del giro.<sup>63</sup>

Los giros se clasifican de acuerdo con la separación entre los dos residuos terminales:<sup>64</sup>

- Giros- $\pi$ , cuando los residuos terminales están separados por cinco enlaces peptídicos (i-i+/-5).
- Giros- $\alpha$ , cuando los residuos terminales están separados por cuatro enlaces peptídicos (i-i+/-4).
- Giros- $\beta$ , cuando los residuos terminales están separados por tres enlaces peptídicos (i-i+/-3).
- Giros- $\gamma$ , cuando los residuos terminales están separados por dos enlaces peptídicos (i-i+/-2).
- Giros- $\delta$ , cuando los residuos terminales están separados por un enlace peptídico (i-i+/-1).

<sup>60</sup> Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *PNAS USA* **1951**, 37, 205-211.

<sup>61</sup> Leszczynski, J. F.; Rose, G. D. *Science* **1986**, 234, 849-855.

<sup>62</sup> (a) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601. (b) Gilbertson, S. R.; Collibee, S. E.; Agarkov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6522.

(b) Greenfield, S. J.; Agarkov, A.; Gilbertson, S. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3069. (c) Wu, F.-C.; Da, C.-S.; Du, Z.-X.; Guo, Q.-P.; Li, W.-P.; Yi, L.; Jia, Y.-N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4812.

<sup>63</sup> Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv Protein Chem.* **1985**, 37, 1-109.

<sup>64</sup> Toniolo, C.; Benedetti, E. *Crit Rev Biochem.* **1980**, 9, 1-44.

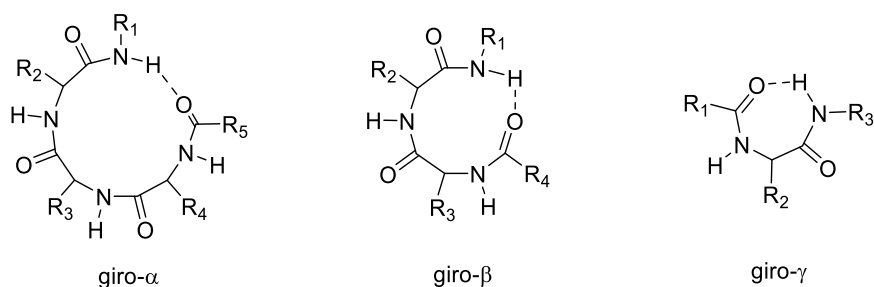


Figura 35: Imágenes de los giros  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$

Los giros  $\gamma$  están constituidos únicamente por tres aminoácidos unidos por dos grupos amida (Figura 35). El enlace de hidrógeno se forma entre el grupo CO del residuo 1 y el grupo NH del residuo 3 ( $n+2$ ), lo que implica siete átomos. Los giros  $\alpha$  están constituidos por secuencias de cinco aminoácidos, formándose el enlace de hidrógeno entre el grupo CO del residuo 1 y el grupo NH del residuo 5 ( $n+4$ ), lo que implica trece átomos. Los giros  $\delta$  y  $\pi$  han recibido menos atención que los otros dos debido a su escasa presencia en las proteínas.

Los giros  $\beta$  son los más estudiados,<sup>65</sup> ya que según los datos obtenidos mediante el estudio por cristalografía de rayos X de un gran número de proteínas, son los más frecuentes. Son secuencias cortas con una conformación característica que impone un giro brusco de  $180^\circ$  de la cadena principal de un polipéptido. Aminoácidos como Asn, Gly y Pro aparecen con frecuencia en este tipo de estructuras. Venkatachalam fue quien realizó una definición y clasificación más temprana.<sup>66</sup> Se basó en la presencia de un enlace de hidrógeno entre el grupo NH del residuo 1 y el grupo CO del residuo 4 ( $n+3$ ), con una distancia de diez átomos, como puede verse en la Figura 35. Sin embargo, Lewis y colaboradores<sup>67</sup> encontraron que alrededor del 25% de los giros  $\beta$  no presentaban este tipo de enlace de hidrógeno.

Los giros  $\beta$  suelen dividirse en diferentes tipos, teniendo en cuenta los ángulos de torsión ( $\phi, \psi$ ) de los residuos  $i+1$  e  $i+2$  (ver Figura 36). Todos ellos están presentes en proteínas, pero los más comunes son los de tipo I, por su mayor parecido a una hélice  $\alpha$ , formándose en la parte final de éstas. Los tipos I y I' son enantioméricos entre sí, al igual que los tipos II y II'.

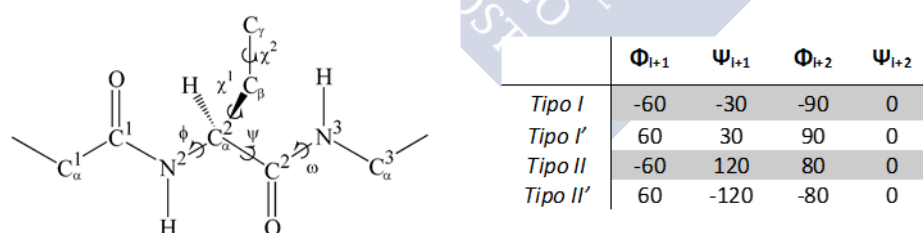


Figura 36. Representación de los ángulos de torsión ( $\phi, \psi, \omega$  y  $\chi$ ) que definen la conformación de los residuos  $i+1$  e  $i+2$  de un giro  $\beta$  y tabla con los valores medios de los ángulos de torsión de los diferentes tipos de giros  $\beta$

La enorme importancia que tienen los giros  $\beta$  en la estabilización de la estructura terciaria de las proteínas ha llevado a que estos sean estudiados de forma muy intensa. En general, las estructuras de giros  $\beta$  de la naturaleza suelen implicar a un aminoácido que aporte rigidez a la cadena peptídica, generalmente la L-prolina, y un aminoácido que permita una libertad

<sup>65</sup> Vass, E.; Hollósi, M.; Besson, F.; Buchet, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1917-1954.

<sup>66</sup> Venkatachalam, M. *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425-1436.

<sup>67</sup> Lewis, P. N.; Momany, F. A.; Scheraga, H. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, *303*, 211-229.

rotacional grande, generalmente la glicina.<sup>68</sup> Pero también se han encontrado este tipo de giros en secuencias que incorporan L-asparagina y glicina.<sup>69</sup> Siguiendo esta observación se han publicado un número importante de péptidos no naturales y peptidomiméticos que presentan en su estructura un giro  $\beta$ . En estas moléculas la rigidez conformacional no necesariamente tiene que estar ligada a un  $\alpha$ -aminoácido, sino que se han reportado péptidos que incorporan  $\beta$ -aminoácidos,  $\gamma$ -aminoácidos, 1,2-diácidos, 1,2-diaminas, etc.

En la Figura 37 aparecen recogidos varios ejemplos representativos de lo expuesto anteriormente.

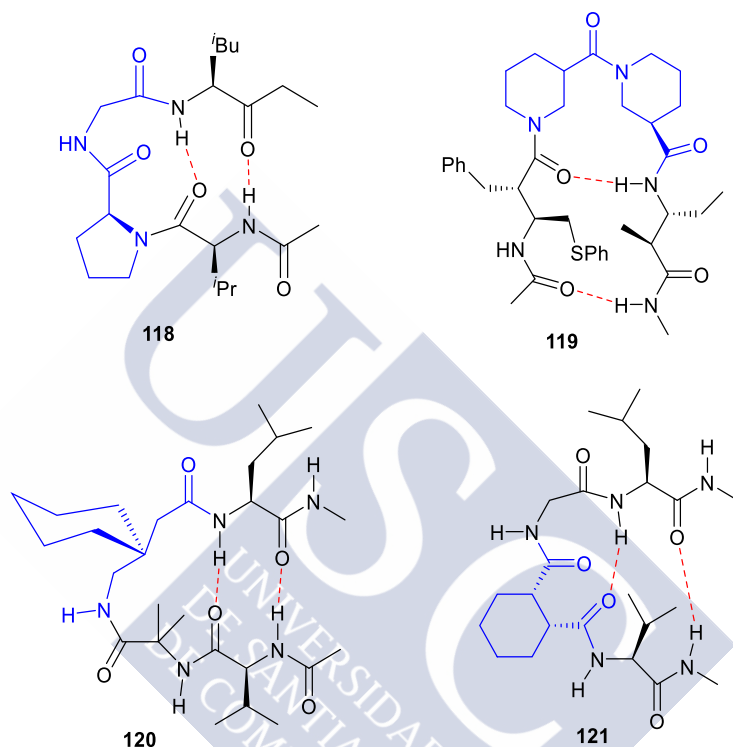


Figura 37

Así, el tetrapéptido **118**, que se pliega en forma de giro  $\beta$ , presenta el patrón de sustitución L-prolina-glicina típico de las proteínas naturales,<sup>70</sup> mientras que los otros tres tetrapéptidos, que también se pliegan en forma de un giro  $\beta$ , presentan patrones de sustitución diferentes: en ellos la rigidez viene dada por dos  $\beta$ -aminoácidos (**119**),<sup>71</sup> un  $\gamma$ -aminoácido (**120**)<sup>72</sup> y un 1,2-diácido (**121**).<sup>73</sup>

<sup>68</sup> a) Karle, I. L.; Awasthi, S. K.; Balaram, P. *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**, *93*, 8189-8193.

b) Haque, T. S.; Gellman, S. H. *J Am Chem Soc* **1997**, *119*, 2303-2304.

c) Espinosa, J. F.; Gellman, S. H. *Angew Chem Int Ed* **2000**, *39*, 2330-2333.

d) Syud, F. A.; Stanger, H. E.; Gellman, S. H. *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 8667-8677.

d) Aravinda, S.; Harini, V. V.; Shamala, N.; Das, C.; Balaram, P. *Biochemistry* **2004**, *43*, 1832-1846.

<sup>69</sup> a) de Alba, E.; Jiménez, M. A.; Rico, M. *J Am Chem Soc* **1997**, *119*, 175-183.

b) Maynard, A. J.; Searle, M. S. *Chem Commun* **1997**, *14*, 1297-1298.

c) Simpson, E. R.; Meldrum, J. K.; Bofill, R.; Crespo, M. D.; Holmes, E.; Searle, M. S. *Angew Chem Int Ed* **2005**, *44*, 4939-4944.

<sup>70</sup> Haque, T. S.; Little, J. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6975-85.

<sup>71</sup> Rai, R.; Raghothama, S.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2675-2681.

<sup>72</sup> Bouillère, F.; Thétiot-Laurent, S.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. *Amino Acids* **2011**, *4*, 687-707.

<sup>73</sup> Freire, F.; Fisk, J. D.; Peoples, A.J.; Ivancic, M.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7839-7841.

### 3.3.1.2 Antecedentes: giros de ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos

Los  $\gamma$ -aminoácidos han sido muy estudiados, tanto en su vertiente estructural, como en la sintética y en la de su actividad farmacológica, por considerarse todos ellos derivados del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), uno de los neurotransmisores más importantes en los organismos vivos.

Los polímeros de los  $\gamma$ -aminoácidos, los  $\gamma$ -péptidos ( $\gamma\gamma$ ,  $\beta\gamma$ ,  $\sigma\gamma$ , etc.), también han recibido una gran atención, aunque su estudio ha estado siempre muy limitado por la poca variedad de los mismos en la Naturaleza, así como por la dificultad para sintetizarlos en forma enantioméricamente pura.

Específicamente, son muy limitados los estudios en los que se han descrito giros  $\beta$  formados por  $\gamma$ -péptidos.<sup>74,75</sup>

Teniendo en cuenta las conformaciones preferentes de los residuos de  $\gamma$ -aminoácidos, se ha sugerido que un dipéptido formado por dos residuos de  $\gamma$ -aminoácidos con quiralidad inversa debería formar una estructura de giro estable similar a los giros Tipo II' de los  $\alpha$ -péptidos.<sup>76</sup> Sin embargo, este tipo de estructuras no han sido sintetizadas hasta la fecha.

En el año 2012 el Prof Kang<sup>77</sup> publicó un trabajo teórico en el que estudia las posibles estructuras de giro peptídico a que podrían dar lugar dos  $\gamma$ -aminoácidos con estructura de ácido 2-aminometilciclohexano carboxílico incorporados en  $\alpha$ -péptido. Las estructuras propuestas (**122-127**) (Figura 38) son tetrapéptidos en los que se incorporan dos alaninas a un dipéptido constituido por dos ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos. La modelización de estas estructuras, llevada a cabo con un nivel de teoría SMD M06-2X/6-311G (d) en agua, permitió calcular la energía libre de Gibbs esperada para cada posibilidad de giro  $\beta$ .

En la Figura 38 pueden verse las seis estructuras estudiadas, así como la energía libre de Gibbs calculada para cada una de ellas, comparada con la de energía menor (**122**), a la que se asignó el valor de referencia cero.

---

<sup>74</sup> Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R. *Tetrahedron Lett* **1999**, 40, 4925-4929.

<sup>75</sup> Seebach, D.; Schaeffer, L.; Brenner, M.; Hoyer, D. *Angew Chem Int Ed* **2003**, 42, 776-778.

<sup>76</sup> Brenner, M.; Seebach, D. *Helv Chim Acta* **2001**, 84, 2155-2166.

<sup>77</sup> Kang, Y. K.; Byun, B. J. *Biopolymers* **2012**, 97, 1018-1025.

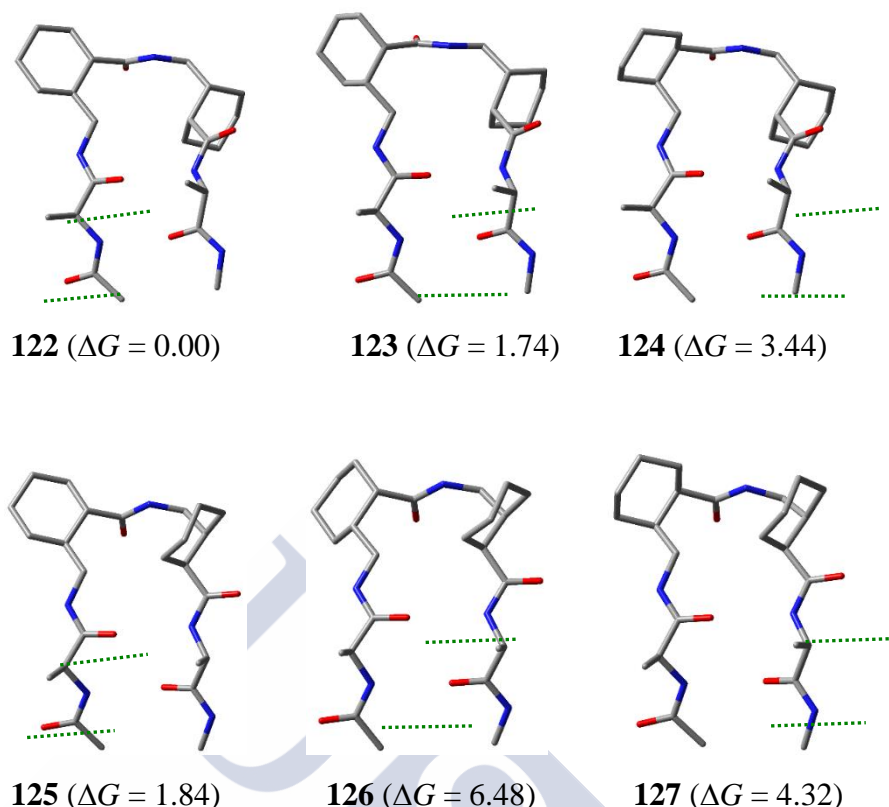


Figura 38. Estructuras optimizadas de giros  $\beta$  para los tetrapéptidos (**122-127**) AcN-Ala-( $\gamma$ Amc<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-Ala-NHMe al nivel de teoría SMD M06-2X/6-31+G(d) en agua. Valores de  $\Delta G$  (kcal/mol) al nivel de teoría SMD M06-2X/6-31+G(d) en agua. La línea discontinua de color verde representa los enlaces de hidrógeno. (Tomado de Kang et al. *Biopolymers*, 2012, 97, 1018-1025)

### 3.3.1.3 Plan de trabajo

El tercer objetivo de nuestra tesis doctoral contempla abordar la síntesis y el estudio estructural de péptidos similares a los del profesor Kang en que los ácidos 2-aminometilciclohexanocarboxílicos sean reemplazados por los  $\gamma$ -aminoácidos trihidroxilados similares, obtenidos previamente a partir del ácido (-)-shikímico, como se indica en la página 25.

Específicamente, se contempló abordar la síntesis y estudio estructural de los tres péptidos de la Figura 39, que se diferencian en el grado de protección de los grupos OH.

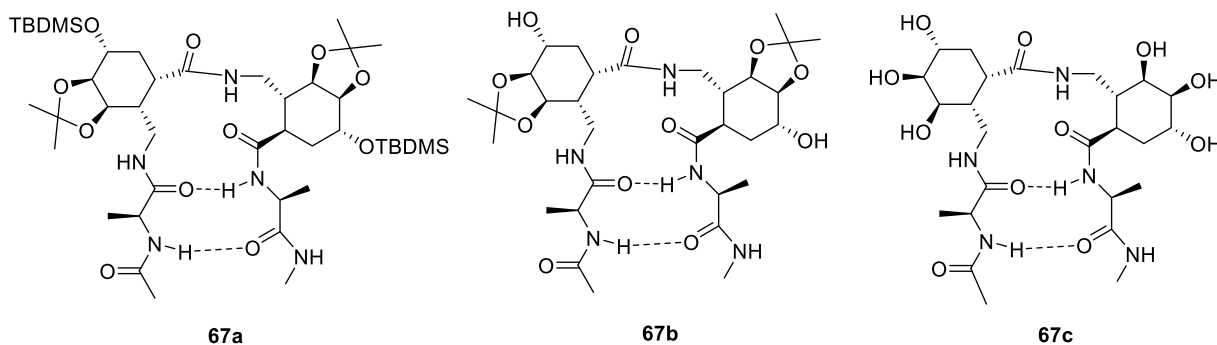
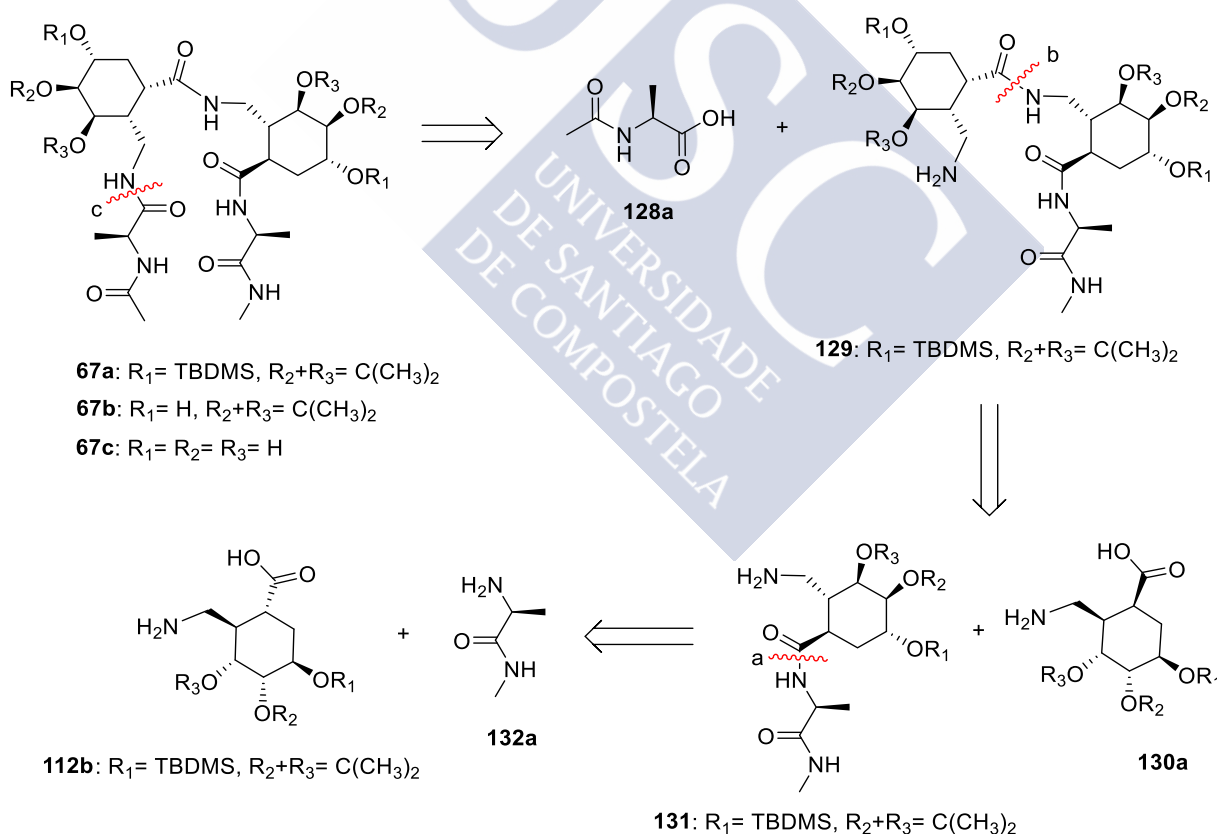


Figura 39

El interés de su estudio es doble. Permitirá comprobar experimentalmente si las predicciones del Prof. Kang se cumplen y, de ser así, conocer cómo influyen en su plegado como giros  $\beta$  la protección o desprotección parcial o total de los grupos OH.

La síntesis de estos péptidos se planteó de acuerdo con el protocolo del Esquema 39. Ello requiere llevar a cabo las operaciones siguientes:

1. Acoplamiento del derivado de la alanina **132a** con el derivado **112b** del ácido *trans*-2-aminometilciclohexanocarboxílico, para formar el enlace estratégico “a” del dipéptido **131**.
2. Acoplamiento del dipéptido **131** con el derivado **130a** del ácido *cis*-2-aminometilciclohexanocarboxílico, para generar el tripéptido **129** y así formar el enlace estratégico “b” de este tripéptido.
3. Acoplamiento del derivado de alanina **128a** a este tripéptido **129**, para formar el enlace “c” del tetrapéptido **67a** deseado.
4. Desprotección selectiva de los grupos OH protegidos como TBDMS, para generar el tetrapéptido dihidroxilado **67b**.
5. Retirada de los grupos protectores acetónido de este tetrapéptido dihidroxilado **67b**, para general el tetrapéptido polihidroxiado **67c**.



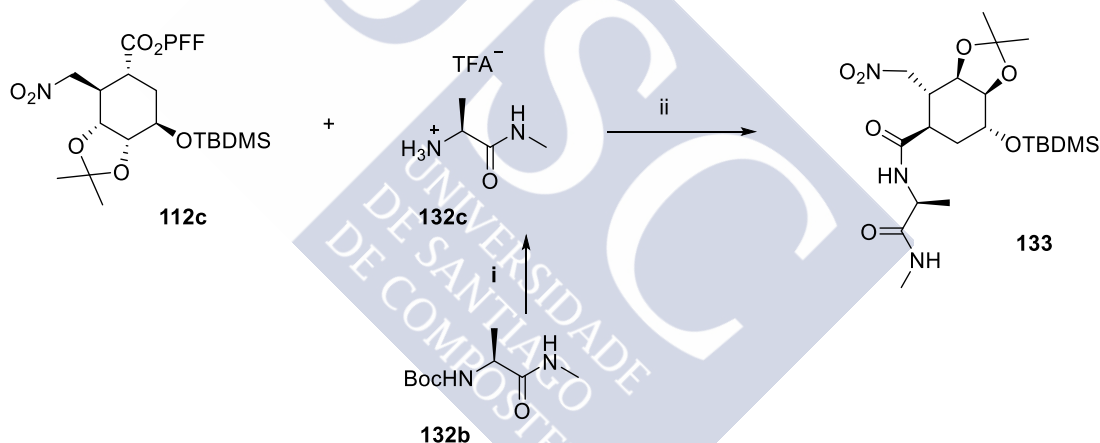
Esquema 39

Se describen a continuación los resultados logrados.



3.3.1.4 Síntesis del tetrapéptido **67a** y sus derivados **67b** y **67c**

Para sintetizar los tres tetrapéptidos (**67a-c**) decidimos empezar con un acoplamiento peptídico del derivado **132c** de L-alanina con el derivado **112c** del ácido (-)-shikímico (Esquema 40). Se partió para ello de la Boc-N-L-Ala-NHMe comercial (**132b**), que se sometió a la retirada de su grupo *tert*-butoxicarbonilo *N*-terminal tratándolo con TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2). El compuesto **132c** así obtenido se acopló con el derivado **112c** del ácido (-)-shikímico, obtenido con anterioridad en nuestro grupo de investigación,<sup>21</sup> para dar lugar al dipéptido **133** con un 81% de rendimiento, que se identificó fácilmente a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. Es relevante indicar que su espectro de RMN-<sup>1</sup>H incluye un singulete a campo muy alto (0.07 ppm), correspondiente a los dos grupos CH<sub>3</sub> unidos al Si, otro singulete a 0.88 ppm, correspondiente al grupo *tert*-butilo y un doblete a 2.80 ppm correspondiente al grupo NCH<sub>3</sub>, así como un multiplete entre 6.40-6.61 ppm, debido a sus dos grupos NH de amida. Además, su espectro de RMN-<sup>13</sup>C incluye una señal a 18.6 ppm, correspondiente al carbono cuaternario del *tert*-butilo y dos señales a 172.5 y 172.8 ppm, debidas a los grupos C=O de amida de la molécula. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación *m/z*= 474.2624 [M+H]<sup>+</sup> (valor teórico *m/z*= 474.2630), que confirmó su fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si. Por último, en su espectro de IR se observa la banda del grupo C=O a 1634 cm<sup>-1</sup>, la de NH (ancha) a 3287 cm<sup>-1</sup> y las bandas correspondientes al grupo NO<sub>2</sub>, a 1560 y 1383 cm<sup>-1</sup> (Esquema 40).

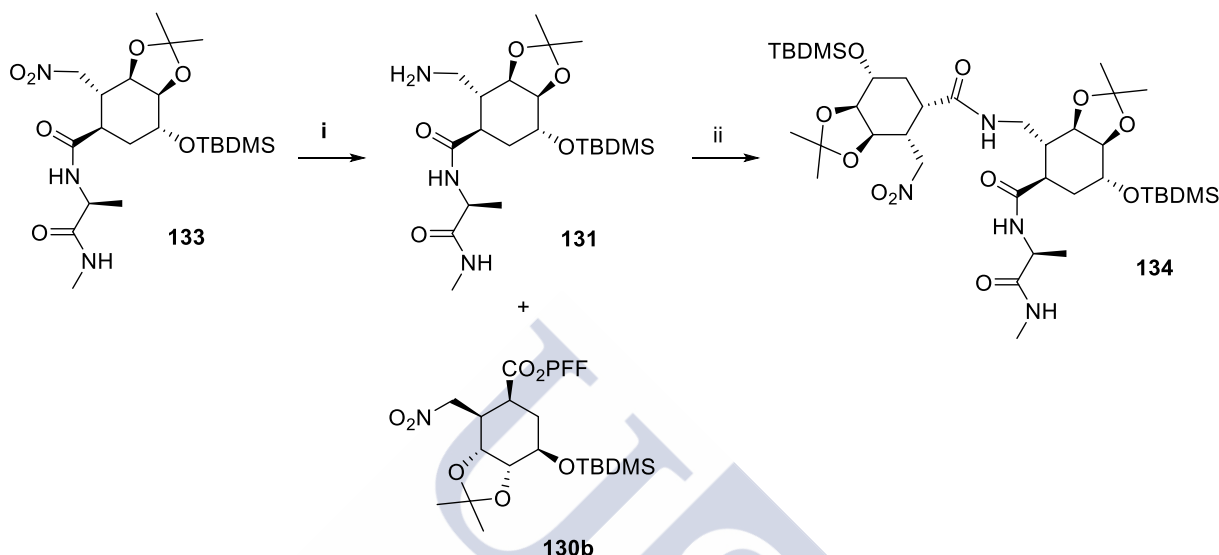


Esquema 40. Condiciones: i) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2), t.a., 1 h. ii) DIEA, DMF seca, t.a., 15 h (81%, 2 pasos)

De acuerdo con nuestro plan sintético, procedimos a continuación acoplando al extremo *N*-terminal del dipéptido **133** una unidad del derivado **130b** del ácido (-)-shikímico, también preparado anteriormente en nuestro grupo de investigación (Esquema 41).<sup>21</sup>

Tras reducir el grupo nitro del dipéptido **133** a amino mediante hidrogenación catalítica, el compuesto **131** resultante se sometió a una reacción de acoplamiento peptídico con el derivado **130b** del ácido (-)-shikímico, en las condiciones indicadas en el Esquema 41. Esto permitió obtener el tripéptido **134**, con un 75% de rendimiento, que fue caracterizado a partir de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H donde se observan señales correspondientes a los cuatro grupos CH<sub>3</sub> de acetónido (0.08 ppm) y sus dos grupos *tert*-butilo (0.87 ppm); así como señales correspondientes a los tres protones NH de la molécula: un cuartete a 6.52 ppm, un multiplete entre 6.67-6.75 ppm y un doblete a 6.88 ppm que integran cada uno de ellos por un protón. Además, en su espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparece la señal correspondiente a los carbonos cuaternarios de *tert*-butilo a 18.1 ppm y las señales de los grupos C=O de amida a 172.8, 173.1

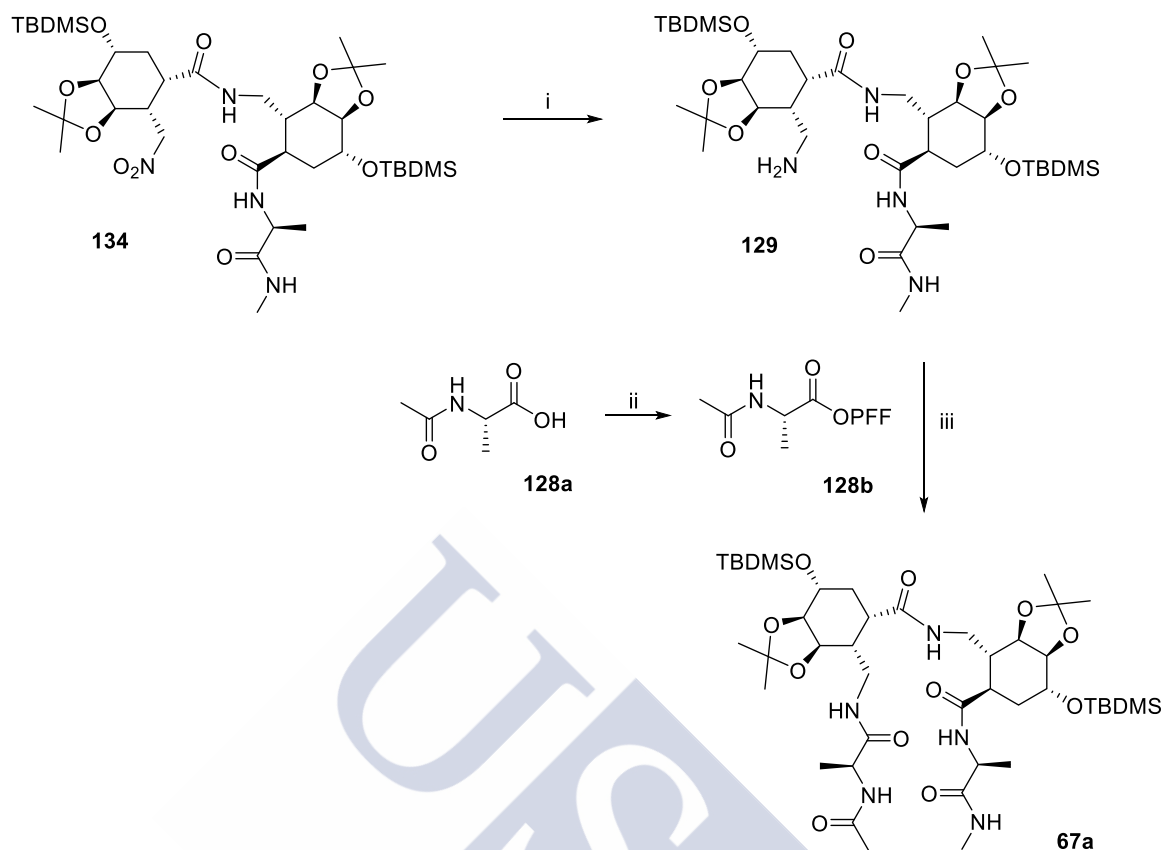
y 174.3 ppm respectivamente. La fórmula molecular  $C_{38}H_{70}N_4O_{11}Si_2$  fue confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que muestra una señal con relación  $m/z = 815.4653$   $[M+H]^+$  (valor teórico  $m/z = 815.4652$ ). En su espectro de IR se observa la banda de C=O a  $1657\text{ cm}^{-1}$ , una banda ancha correspondiente a los NH a  $3304\text{ cm}^{-1}$  y las bandas de su grupo  $NO_2$  a  $1584$  y  $1376\text{ cm}^{-1}$ .



Esquema 41. Condiciones: i)  $H_2/Ni\text{-Raney}$ , MeOH, t.a., 12 h. ii) DIEA, DMF seca, t.a., 12 h (75%, 2 pasos)

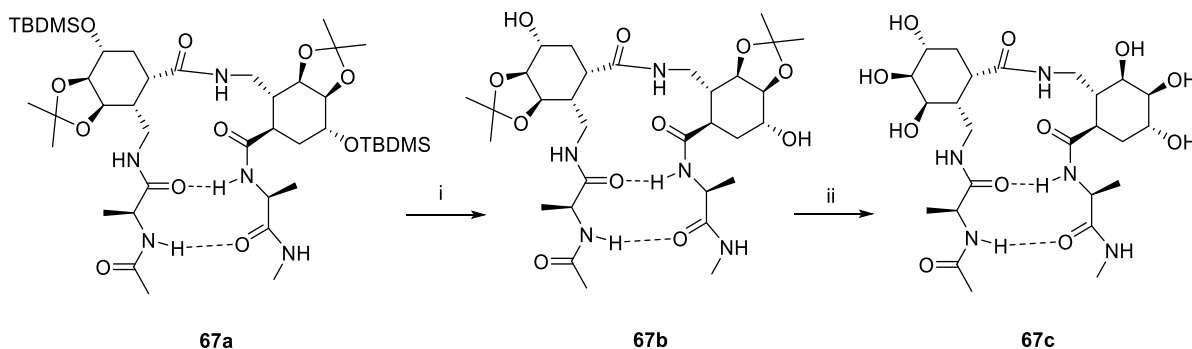
El último acoplamiento peptídico programado consistió en la incorporación del monómero **128b** a nuestro trímero **134** (Esquema 42). Para realizar dicho acoplamiento, se partió de la AcN-L-Ala-OH comercial (**128a**), la cual se sometió a una esterificación con pentafluorofenol, empleando DIC como activante, lo que condujo cuantitativamente al éster activado **128b**.

Tras someter el trímero **134** a una reacción de hidrogenación catalítica, la amina resultante **129** se acopló con el éster de pentafluorofenol **128b**. Así obtuvimos el tetrapéptido deseado **67a** con un 70% de rendimiento. Su espectro de RMN- $^1H$  muestra un singulete a 2.01 ppm, correspondiente al  $CH_3$  del acetilo, un multiplete entre 2.75-2.86 ppm, que se atribuye al  $NCH_3$ , y cinco señales en la región comprendida entre 6.74 y 7.65 ppm, que se corresponden con los cinco grupos NH de la molécula. En su espectro de RMN- $^{13}C$  se observan a 170.4, 173.4, 173.7, 173.9 y 174.6 ppm, cinco señales correspondientes a los grupos C=O. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 898.5388$   $[M+H]^+$  (valor teórico  $m/z = 898.5387$ ), lo que confirmó su fórmula molecular  $C_{43}H_{79}N_5O_{11}Si_2$  del compuesto. Su espectro de IR muestra una banda a  $1639\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a los grupos C=O de la molécula, así como una banda ancha a  $3291\text{ cm}^{-1}$ , que se atribuye a los grupos NH.



Esquema 42. Condiciones: i)  $H_2/Ni\text{-Raney}$ , MeOH, t.a., 12 h. ii) DIC, PFF,  $CH_2Cl_2$  seco, t.a., 15 h. iii) DIEA, DMF seco, t.a., 12 h (70%, 3 pasos)

Una vez obtenido el tetrapéptido **67a**, decidimos llevar a cabo la desprotección secuencial de sus grupos hidroxilo (protegidos ortogonalmente como TBDMS y como acetónido). Para ello (Esquema 43), se hizo reaccionar el tetrapéptido totalmente protegido **67a** con TBAF en THF seco durante 32 h a t.a. Ello condujo al tetrapéptido dihidroxilado **67b**, como un aceite transparente con un 85% de rendimiento. Su caracterización se basó en la ausencia de señales en su espectro de RMN- $^1H$  entre -0.5 y 0.5 ppm, lo que demuestra la desaparición del grupo TBDMS. Además, su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z=670.3661$   $[M+H]^+$  (valor teórico  $m/z=670.3665$ ), lo que confirmó su fórmula molecular  $C_{31}H_{51}N_5O_{11}$ .



Esquema 43. Condiciones: i) TBAF, THF seco, t.a., 32h (85%). ii) TFA/ $H_2O$ /dioxano (1:1:1), t.a., 45 min. (cuantitativo)

Por último, procedimos a hidrolizar los grupos acetónido del tetrapéptido parcialmente desprotegido **67b**, tratándolo con una mezcla TFA/H<sub>2</sub>O/dioxano 1:1:1 a t.a. durante 45 min. Se obtuvo de este modo cuantitativamente el tetrapéptido totalmente desprotegido **67c** esperado (Esquema 43).

Su espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra un singulete de tres protones a 1.85 ppm, correspondiente al CH<sub>3</sub> del aceto, un doblete a 2.58 ppm, de tres protones, del NCH<sub>3</sub> y cinco señales en la región comprendida entre 7.60 y 8.01 ppm, que se corresponden con los cinco grupos NH de la molécula. Otra evidencia de la obtención de **67c** es la ausencia de las señales del grupo metilendioxo, que en su precursor **67b** aparecían a 1.25 ppm. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación m/z= 590.3028 [M+H]<sup>+</sup> (valor teórico m/z= 590.3032), que confirma su fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>.

### 3.3.1.5 Estudio estructural de los péptidos **67a**, **67b** y **67c**

Una vez completada con éxito la síntesis de nuestros tetrapéptidos objetivo **67a**, **67b** y **67c**, decidimos llevar a cabo con ellos estudios estructurales de RMN, para comprobar si presentan estructura de giro β en disolución.

Para ello, empezamos con un estudio sencillo de RMN-<sup>1</sup>H monodimensional de los tres compuestos, utilizando como disolvente CDCl<sub>3</sub> para los dos primeros (**67a** y **67b**) y DMSO-d<sub>6</sub> para el tercero (**67c**), ya que éste último resultó insoluble en CDCl<sub>3</sub>.

Un análisis de estos experimentos permitió llegar a las siguientes conclusiones:

- El tetrámero totalmente protegido **67a** (Figura 40) presenta un espectro complejo en el que, el análisis de las señales de la zona de los protones de NH de amida permite evidenciar al menos tres conformaciones mayoritarias distintas, lo que hace muy difícil su estudio y demuestra que, aunque alguna de estas fuese un giro β, sólo sería algo residual no especialmente estable en el tiempo.

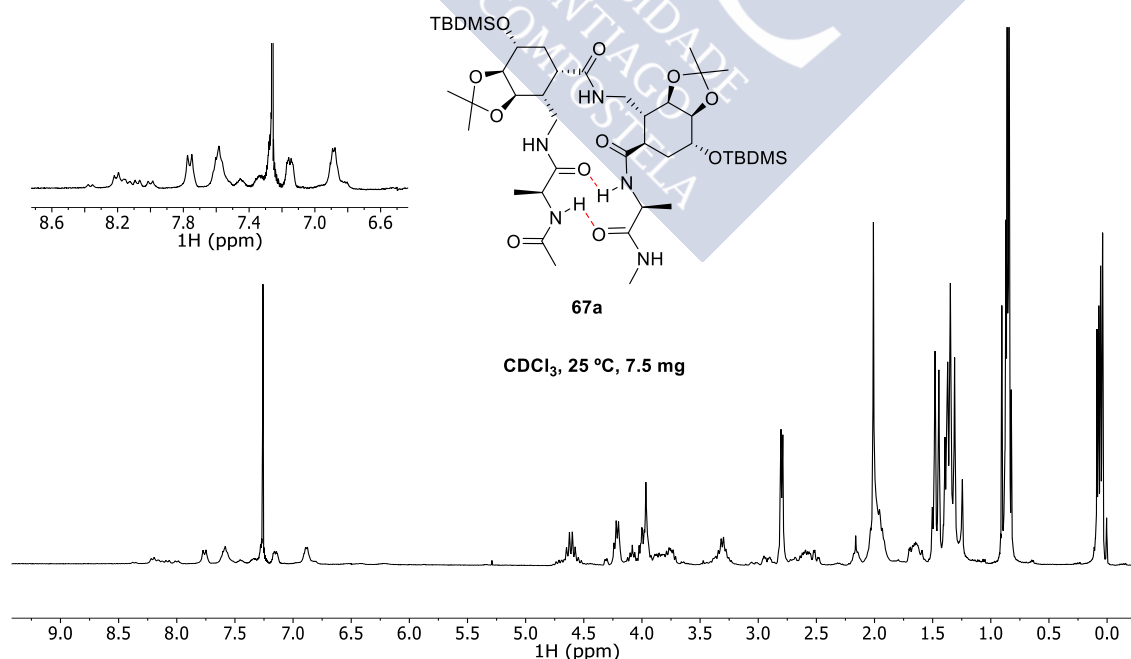


Figura 40. RMN-<sup>1</sup>H monodimensional del tetrámero **67a** en CDCl<sub>3</sub>

- El tetrámero dihidroxilado **67b** presenta un espectro de RMN- $^1\text{H}$  muy diferente al de su predecesor (Figura 41). En él puede verse la presencia de una conformación mayoritaria del péptido (aproximadamente un 80%), frente a una conformación minoritaria (aproximadamente 20%). Esto hace muy interesante el estudio de este péptido, principalmente el de su conformación mayoritaria.

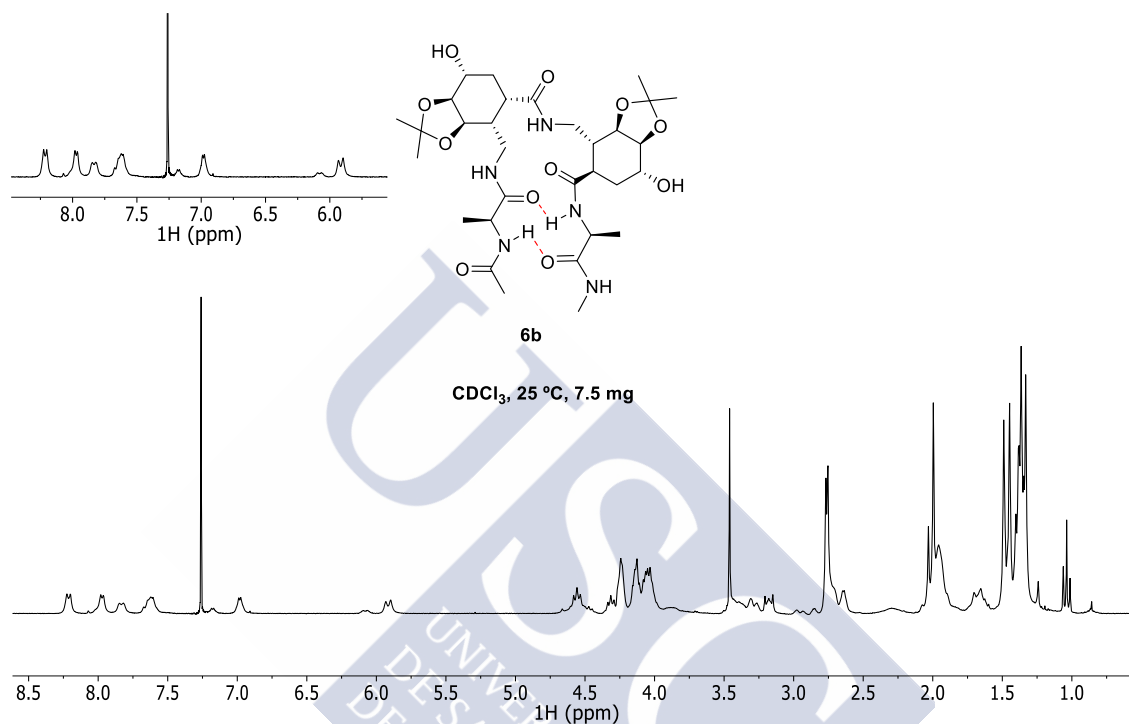


Figura 41. RMN- $^1\text{H}$  monodimensional del tetrámero **67b** en  $\text{CDCl}_3$

- Por último, el tetrapéptido totalmente desprotegido **67c**, presenta una situación totalmente distinta a la de sus dos predecesores. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 42) aparece un único conjunto de señales de amida, que puede deberse a la existencia de una única conformación o al promediado rápido de varias. Este hecho, junto con la baja dispersión de estas señales (aparecen en un rango entre 7.5 y 8.1 ppm) hace pensar en una conformación en la que no existen diferencias notables entre sus entornos químicos, con toda probabilidad una conformación extendida del péptido, en la que todos los grupos NH están expuestos al disolvente.

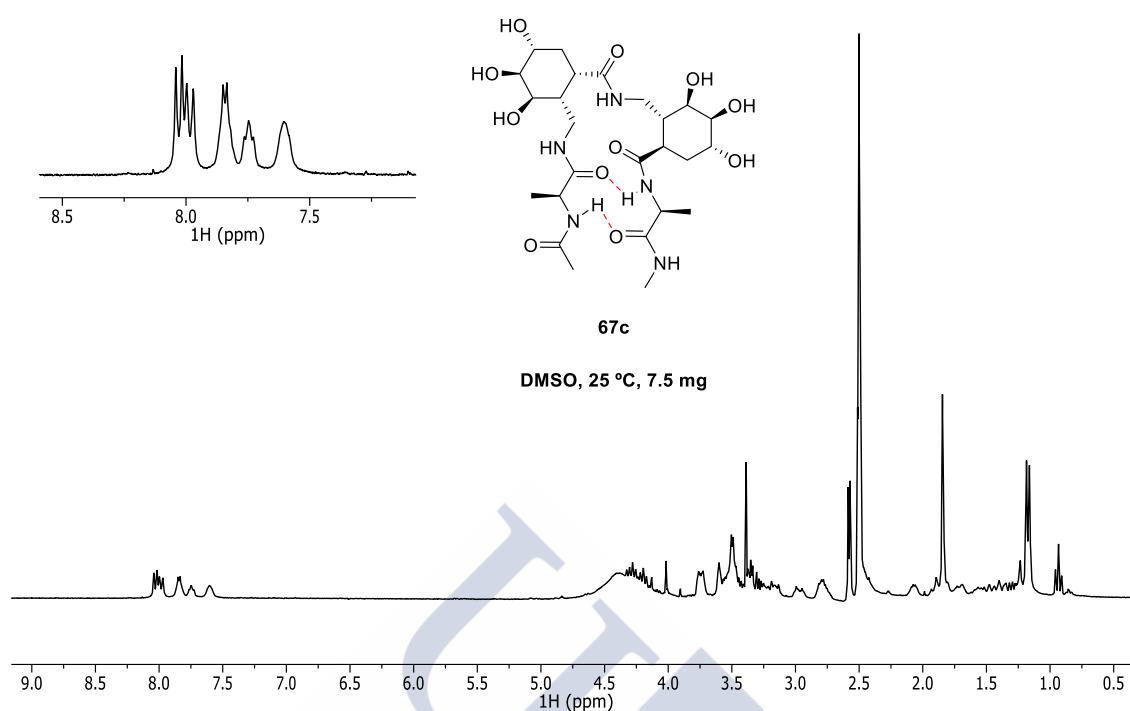


Figura 42. RMN- $^1\text{H}$  monodimensional del tetrámero **67c** en DMSO- $d_6$

A la vista de los resultados obtenidos en los anteriores experimentos, se decidió centrar nuestro estudio en el tetrapéptido **67b**, y concretamente en su conformación mayoritaria, por ser ésta la que presenta *a priori* mayores posibilidades de estar organizada en una estructura secundaria, posiblemente de giro  $\beta$ .

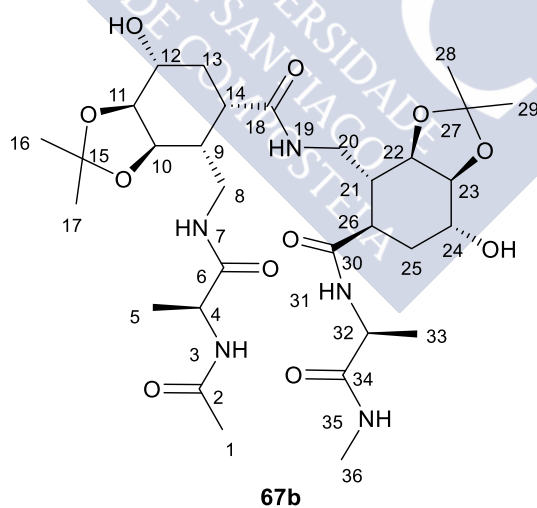


Figura 43. Estructura del péptido **67b**, donde se detalla el sistema de nomenclatura que se utilizó para su estudio estructural (numeración de todos los átomos del compuesto con excepción de los átomos de oxígeno, empezando por el extremo N-terminal)

Se comenzó el estudio llevando a cabo experimentos de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y TOCSY) conducentes a la asignación de las señales del compuesto (las cuales aparecen recogidas en la Tabla 6).

Átomo	$\delta^1_{\text{H}}$ (ppm)
33	0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
5	1.03 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
28/29/16/17	1.25 (s, 12H)
13/25	1.25 (s, 14H)
9/21	1.33-2.11 (m, 2H)
1	1.33-2.11 (m, 3H)
14/26	2.65-2.77 (m, 2H)
36	2.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H)
OH	3.19-3.25 (m, 2H)
8	3.42-3.47 (m, 1H) / 3.35 (dt, $J=14.2, 3.9$ Hz, 1H)
20	4.03-4.20 (m, 1H) / 1.33-2.11 (m, 1H)
22	4.03-4.20 (m, 1H)
12	4.03-4.20 (m, 1H)
23	4.03-4.20 (m, 1H)
10	4.03-4.20 (m, 1H)
24	4.24-4.32 (m, 1H)
11	4.24-4.32 (m, 1H)
4	4.24-4.32 (m, 1H)
32	4.49-4.56 (m, 1H)
35	6.54 (q, $J=4.8$ Hz, 1H)
7	7.18-7.22 (m, 1H)
3	7.69 (d, $J=6.2$ Hz, 1H)
19	7.72-7.77 (m, 1H)
31	8.12 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H)

Tabla 6. Asignación de las señales de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **67b** (+25 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)



Una vez llevada a cabo la asignación de las señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **67b**, fijamos nuestra atención en dos experimentos claves para poder determinar la existencia o no de una estructura de giro  $\beta$ , que son: el estudio de los coeficientes de temperatura (T-coef) de los protones unidos a nitrógeno (NH) y el estudio del NOE (ROESY).

### 3.3.1.5.1 Coeficientes de temperatura (T-coef)

Está comunmente aceptado que un compuesto presenta enlaces de hidrógeno intramoleculares si el T-coef del protón que forma el enlace de hidrógeno es menor que 5 ( $-\Delta\delta/\Delta T < 5$ ). En caso de que el T-coef de un protón sea mayor que 5 ( $-\Delta\delta/\Delta T \geq 5$ ) se considera que el protón está en posiciones accesibles para el disolvente y por lo tanto no forma enlace de hidrógeno.<sup>78</sup>

Para evaluar la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares que induzcan una estructura secundaria en forma de giro  $\beta$  para nuestro compuesto **67b**, determinamos, en primer lugar, los coeficientes de temperatura (T-coef:  $-\Delta\delta/\Delta T$ ). Para ello se realizaron experimentos de RMN- $^1\text{H}$  empleando  $\text{CDCl}_3$  libre de agua y ácido, a una concentración de 2 mM y en un rango de temperaturas desde -10 a 40 °C (con variaciones de temperatura entre medidas de 5 °C). Los resultados obtenidos pueden visualizarse en la Figura 44.

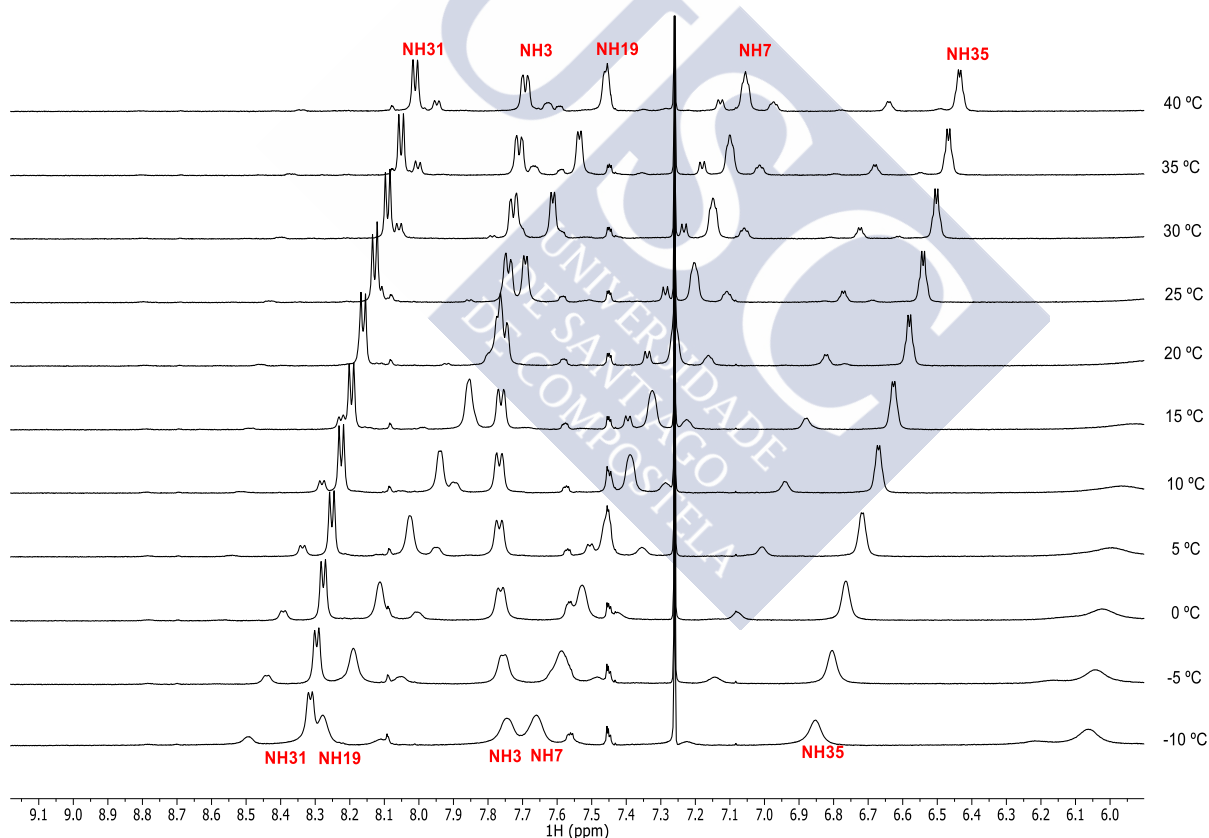


Figura 44. Experimento de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **67b** a temperatura variable. Temperaturas, de abajo a arriba: -10 a 40 °C ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz). Se han anotado las resonancias de los NH

<sup>78</sup> Medda, A. K.; Park, C. M.; Jeon, A.; Kim, H.; Sohn, J.-H.; Lee, H.-S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3486-3489.



A partir de estos experimentos, se calcularon los T-coef ( $-\Delta\delta/\Delta T$ ) de los cinco protones unidos a nitrógeno (NH) de nuestra molécula. Los valores obtenidos aparecen recogidos en la Tabla 7.

nombre	$\delta$ -max (+40C)	$\delta$ -min (-10C)	rango T /C	T-coef (ppb/K)
NH3	7.69	7.74	50	-1.0
NH7	7.06	7.66	50	-12.0
NH19	7.46	8.28	50	-16.4
NH31	8.01	8.31	50	-6.0
NH35	6.44	6.85	50	-8.2

Tabla 7. Coeficientes de temperatura de los protones NH del compuesto **67b**

Los coeficientes de temperatura muestran que tres de los cinco protones NH están claramente expuestos al disolvente, mostrando valores de los T-coef muy superiores a 5 (NH7, NH19 y NH35). Sin embargo, el protón NH3 muestra un T-coef muy bajo (-1.0), que evidencia un posible enlace de hidrógeno. Por último, el protón NH31 presenta una situación dudosa, con un T-coef ligeramente superior a cinco (-6.0), tal y como se recoge en la Figura 45.

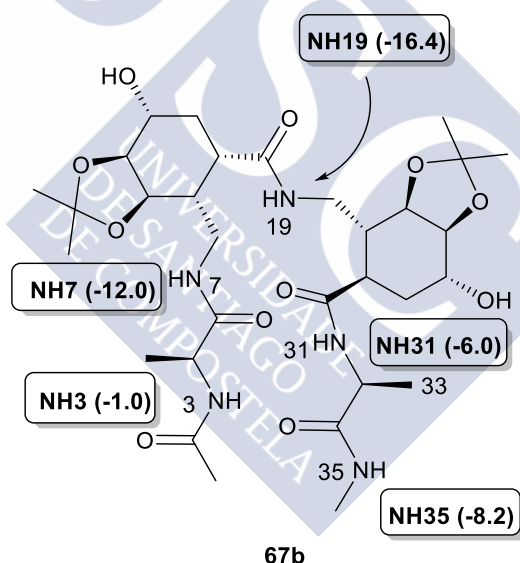


Figura 45. Valores de los T-coef de los protones NH de compuesto **67b**

### 3.3.1.5.2 ROESY

Para confirmar las evidencias mostradas anteriormente sobre la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en nuestro compuesto y por lo tanto de una estructura secundaria en forma de giro  $\beta$ , se llevaron a cabo estudios de RMN- $^1\text{H}$  de 2D (ROESY). Los experimentos fueron realizados en  $\text{CDCl}_3$  y los parámetros empleados fueron: 600 Mz, un tiempo de mezcla de 600 ms, una concentración de 5 mM y +25 °C.

Los resultados obtenidos, que pueden verse en la Figura 46 y en la Figura 47, no muestran señales NOESY/ROESY intermoleculares, de lo que se deduce que las moléculas no presentan

agregación a esta concentración. Por lo tanto, todos los NOE observados son intramoleculares y de ellos destacan por su importancia para nuestro estudio:

- Una señal fuerte de NOE NH19/NH31.
- Una señal media de NOE NH35/NH31.
- Una señal débil de NOE NH3/NH31.

De las tres señales, son especialmente relevantes los contactos entre el NH19 y el NH31 y entre el NH3 y el NH31. El primero de los contactos muestra que el residuo correspondiente al aminoácido **112b** (Esquema 39) se encuentra en una conformación adecuada para dar lugar al giro  $\beta$ . El segundo de los contactos es todavía más importante ya que indica la proximidad en el espacio de los dos residuos terminales de nuestro tetramero.

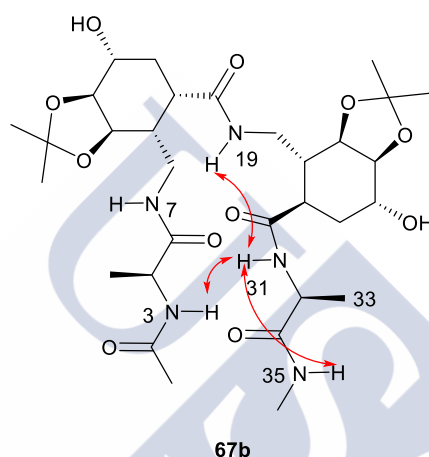


Figura 46. Resumen de los NOE del compuesto **67b** a +25 °C,  $t_{\text{mix}}$  = 600 ms ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)

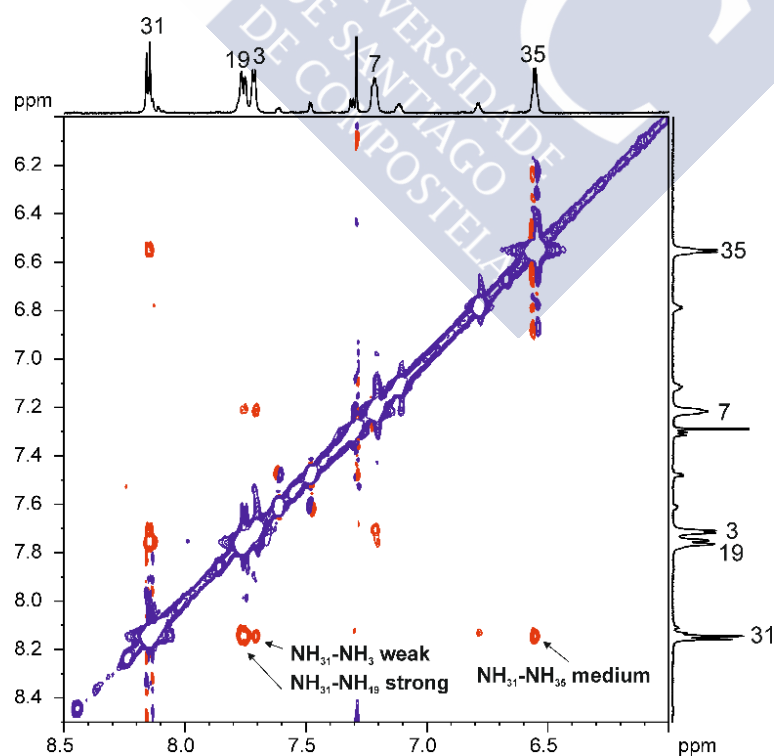


Figura 47. Espectro de 2D NOESY del compuesto **67b** a +25 °C,  $t_{\text{mix}}$  = 600 ms ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz). Signo de los picos de NOE; rojo negativo, azul positivo

La combinación de evidencias encontradas en el estudio de coeficientes de temperatura y de los NOE confirma inequívocamente que nuestra molécula en su conformación mayoritaria se encuentra en forma de giro  $\beta$  en disolución.







### **3.4 SÍNTESIS Y APLICACIONES DE 1-AMINO-1-AMINOMETILCICLOHEXANO Y 4-AMINO-4-AMINOMETILPIPERIDINAS**



### 3.4.1 Antecedentes y plan de trabajo

La búsqueda de estructuras que se plieguen en forma de giros peptídicos, en las que  $\alpha$ -aminoácidos sean reemplazados total o parcialmente por restricciones constituidas por  $\beta$ - o  $\gamma$ -aminoácidos es de gran interés, como hemos puesto de manifiesto en el capítulo previo de esta tesis doctoral (capítulo 3.3, pág. 73). Pero también lo son aquellas estructuras en las que se sustituyen  $\alpha$ -aminoácidos por moléculas que no son aminoácidos y que también dan lugar a giros peptídicos. El interés, en ambos casos, es debido a las limitaciones que presentan los  $\alpha$ -péptidos: escasa diversidad estructural, debido al limitado número de  $\alpha$ -aminoácidos proteinogénicos, así como notable flexibilidad conformacional y baja estabilidad metabólica.

En el capítulo 3.3. de esta tesis se describe un motivo estructural inductor de giros, novedoso, constiuido por un dipéptido de ácidos 2-aminometilciclohexano carboxílicos polihidroxilados. En este capítulo se hace referencia a inductores de giros de naturaleza no peptídica (peptidomiméticos), de los que se incluye a continuación una selección representativa.

- Peptimomiméticos de pirrolinonas (**135**)<sup>79</sup> y de la D-glucosa (**136a-c**)<sup>80</sup>.

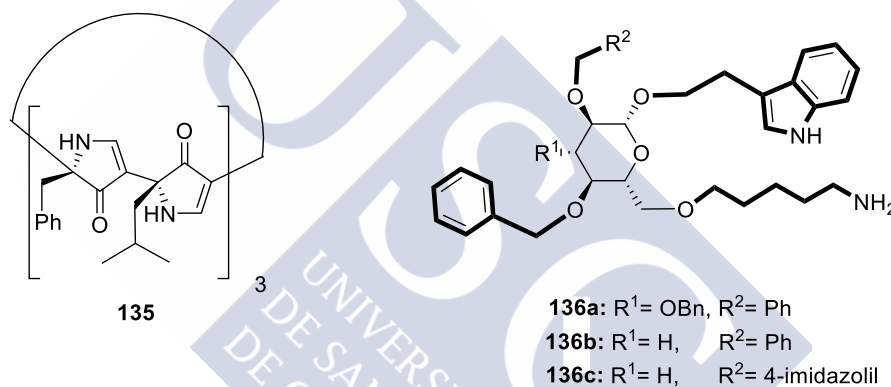


Figura 48

- Otros peptidomiméticos monocíclicos y bicíclicos con estructuras de giro  $\beta$  (**137** y **139**).<sup>81</sup>

<sup>79</sup> Smith, A. B. III; Charnley, A. K.; Hirschmann, R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 180-193.

<sup>80</sup> Hirschmann, R. F.; Nicolaou, K. C.; Angeles, A. R.; Chen, J. S.; Smith, A. B. III. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1511-1520.

<sup>81</sup> Eguchi, M.; Kahn, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 447-462.

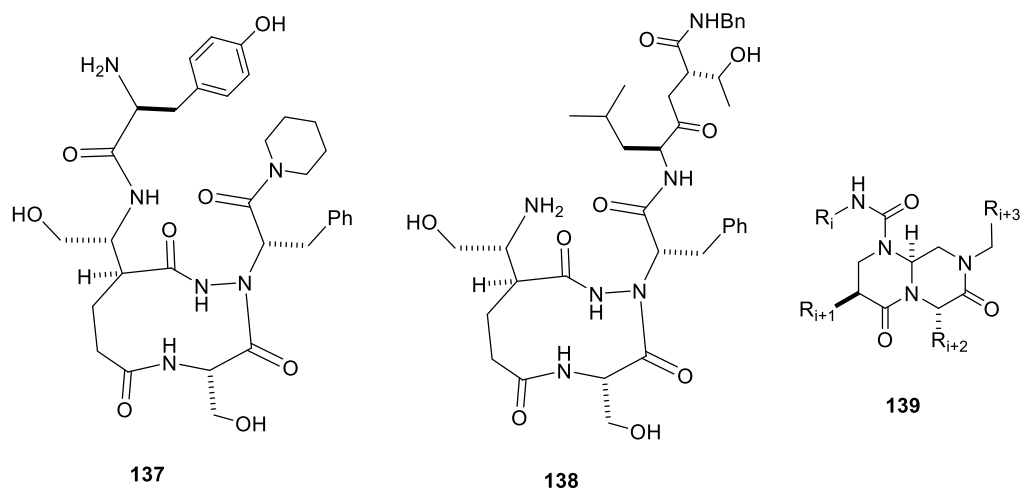


Figura 49

En la Figura 50 se recogen algunos ejemplos adicionales de peptidomiméticos, que incluyen estructuras inductoras de giros  $\beta$  que contienen dos fragmentos de urea conectados entre sí por el dímero D-prolil-*cis*-1,2-diaminociclohexano (D-Pro-DACH).<sup>78</sup> Esta agrupación adopta una conformación de giro  $\beta$  o giro invertido bien definida.

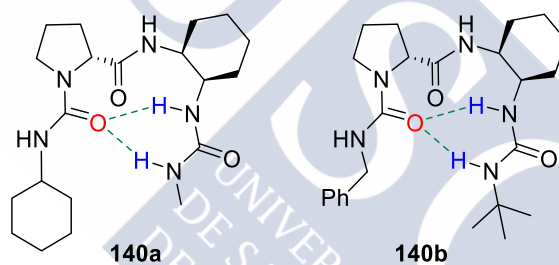


Figura 50

Se trata de un agrupamiento inductor de giros que consta de dos fragmentos de urea unidos por una subunidad que combina la D-prolina con un 1,2-diaminociclohexano. Ello permite que las dos unidades de urea se encuentren lo suficientemente próximas en el espacio como para formar dos enlaces de hidrógeno entre ellas, que definen anillos de 10 y 12 miembros, que estabilizan el giro.

Nuestro interés en la generación de giros  $\beta$  con polaridad modulable, iniciada en el subcapítulo 3.3, nos llevó a plantear también la síntesis y el estudio estructural de un tipo de giros  $\beta$  análogos a los de la Figura 50, pero de polaridad modulable, constituidos por los compuestos **69** y **71** de la Figura 51.



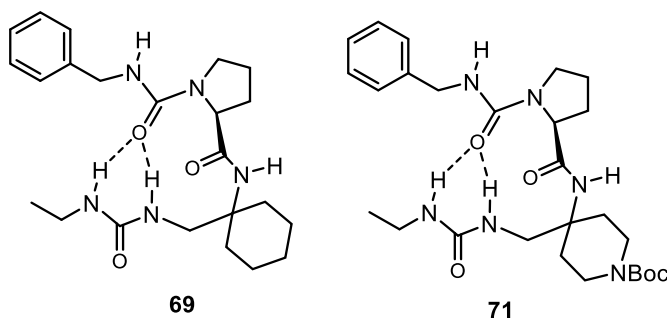
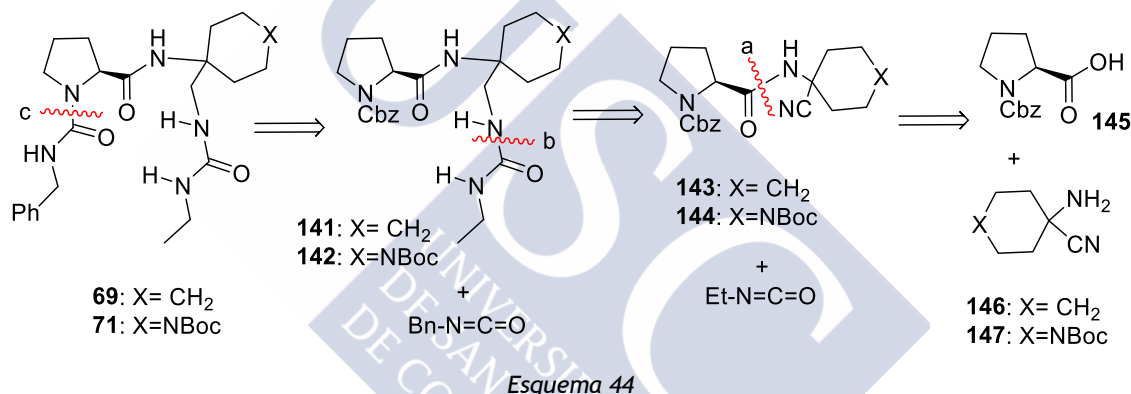


Figura 51. Estructuras propuestas como objetivo 3.4

La similitud estructural de nuestros compuestos **69** y **71** con los compuestos **140a** y **140b** (Figura 50, pág. 96) nos indujo a pensar que éstas adoptarían también estructuras de giro  $\beta$ . La aportación adicional en nuestro caso sería que previsiblemente los giros  $\beta$  así generados tendrían la capacidad de modular su polaridad dependiendo de la sustitución en el átomo de N del anillo de piperidina.

El plan de síntesis de nuestras dos diureas **69** y **71** aparece recogido en el Esquema 44.



Este plan supondrá llevar a cabo las operaciones sintéticas siguientes:

1. Acoplamiento del  $\alpha$ -aminonitrilo **146** con la *N*-Cbz-L-prolina comercial **145**, para formar el enlace estratégico “a” del compuesto **143**.
2. Reducción del grupo ciano a amina y acoplamiento posterior con el isocianato de etilo, para formar el enlace estratégico “b” y generar así el compuesto **141**.
3. Finalmente, retirada del grupo protector Cbz y acoplamiento con isocianato de bencilo, dando lugar a la formación del enlace estratégico “c” y generando así la diurea deseada **69**.

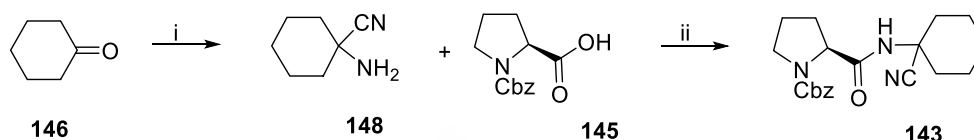
Se llevarán a cabo las mismas operaciones sintéticas para la obtención del peptidomimético **71** a partir del  $\alpha$ -aminonitrilo **147**, a través de los compuestos **144** y **142**.

Se recogen en los subapartados que siguen los resultados logrados en base a este plan de síntesis, los estudios estructurales de los peptidomiméticos **69** y **71** obtenidos, así como los estudios de catálisis de los compuestos **68** y **70** precursores de **69** y **71**.

### 3.4.2 Síntesis de los peptidomiméticos 69 y 71

#### 3.4.2.1 Síntesis del peptidomimético 69

De acuerdo con nuestro planteamiento sintético, como se indica en Esquema 45, el aminonitrilo **148** se obtuvo a partir de la ciclohexanona comercial, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>82</sup> Seguidamente se llevó a cabo el acoplamiento de este aminonitrilo con la *N*-Cbz-L-prolina comercial, utilizando como agente acoplante el cloroformiato de isobutilo y como base la NMO, lo que condujo a la aminonitrilo **143** esperado, con un rendimiento del 73%.

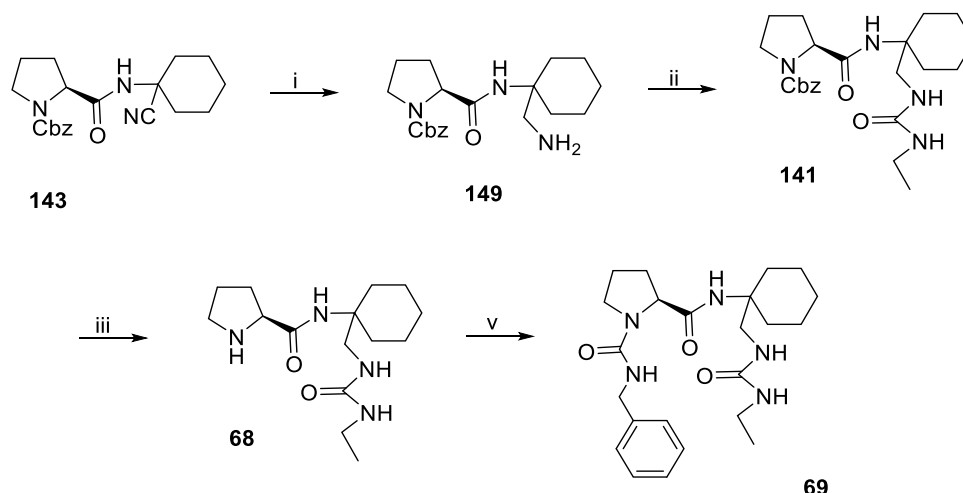


Esquema 45. Condiciones: i)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{MeOH}$  (seco), t.a., 20 h. ii) cloroformiato de isobutilo, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, 0 °C a t.a., 5 h (73%, 2 pasos)

Este aminonitrilo **143** se identificó fácilmente a partir de su espectro de RMN- $^1\text{H}$ , en el que se observó la presencia de un singulete de dos protones a 5.17 ppm, debidos al  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ , así como un multiplete de cinco protones a 7.29-7.44 ppm, asociados al anillo aromático, y también un singulete a 7.54 ppm, correspondiente al NH de amida. En su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observan las señales representativas siguientes: una señal a 67.6 ppm, correspondiente al  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ , dos señales de carbonos cuaternarios a 119.9 ppm (CN) y 136.3 ppm (Ph), así como dos señales a 156.9 y 170.5 ppm, de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  de amida y de uretano. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 378.1789$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 378.1788$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ . Por último, en su espectro de IR se observan las bandas de los grupos  $\text{C}=\text{O}$  a 1674 y 1702  $\text{cm}^{-1}$ , una banda muy débil a 2350  $\text{cm}^{-1}$ , correspondiente al grupo CN, y la banda del NH de amida a 3305  $\text{cm}^{-1}$ .

A continuación (Esquema 46), el aminonitrilo **143** se sometió a una reacción de reducción de su grupo ciano a amina, utilizando como agente reductor  $\text{NaBH}_4$  y como catalizador  $\text{CoCl}_2$ . La amina **149**, obtenida en un 68%, se trató directamente con isocianato de etilo, lo que condujo, con un 70% de rendimiento, al compuesto **141** esperado, cuya formación se constató a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. En su espectro de RMN- $^1\text{H}$  se observan las señales siguientes: un triplete de tres protones a 1.08 ppm ( $\text{CH}_3$  del grupo etilo), un singulete de dos protones a 5.13 ppm ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ ), un multiplete entre 5.50-5.64 ppm y dos singuletes a 4.52 y 5.80 ppm, correspondiente a los tres grupos NH de la molécula, y un singulete de cinco protones a 7.34 ppm, de los protones aromáticos. En cuanto a su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  cabe destacar la señal del  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ , a 67.5 ppm, así como las señales de los dos grupos  $\text{C}=\text{O}$  de la molécula a 158.9 y 172.2 ppm. El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 431.2660$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z = 431.2660$ ), que confirmó la fórmula molecular  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ . En su espectro de IR se observa la banda de los dos  $\text{C}=\text{O}$  a 1660  $\text{cm}^{-1}$  y la banda del NH de amida a 3348  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>82</sup> Ma, Y.-T.; Liu, X.; Zhou, N.; Liu, K.-L. *Guoji Yaoxue Yanjiu Zazhi* **2014**, 41, 227-230.



Esquema 46. Condiciones: i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$  seco, t.a., 30 min. (68%). ii)  $\text{Et-N=C=O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 18 h (70%). iii)  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  (10%),  $\text{MeOH}$ , t.a., 30 min. iv)  $\text{Bn-N=C=O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 18 h (48%)

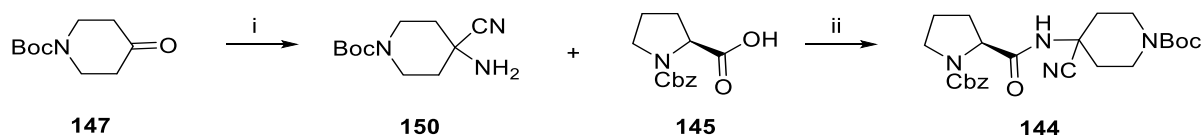
Siguiendo con nuestro planteamiento sintético, se eliminó el grupo protector Cbz de **141** mediante hidrogenación catalizada por Pd-C. La amina **68** así obtenida se sometió directamente a una reacción con isocianato de bencilo, que dio lugar al peptidomimético **69** deseado (48%).

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **68** puede observarse la ausencia de las señales de los cinco protones aromáticos, que presentaba su precursor a 7.34 ppm, lo que nos permitió constatar la eliminación del grupo Cbz. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 297.2294$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z = 297.2292$ ), que confirma su fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ . Su espectro de IR muestra las bandas de los grupos  $\text{C=O}$  a  $1674\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los  $\text{NH}$  a  $3304\text{ cm}^{-1}$ .

El compuesto **69**, se caracterizó a partir de su espectro de RMN- $^1\text{H}$  donde pudo confirmarse la presencia de un multiplete de cinco protones entre 7.22-7.42 ppm, correspondiente a las señales de los protones aromáticos, apareciendo las señales de sus cuatro grupos  $\text{NH}$  en la región comprendida entre 4.61 y 5.87 ppm. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  destaca la presencia de sus tres grupos  $\text{C=O}$  a 157.5, 159.1 y  $172.9\text{ ppm}$ . Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 452.2629$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 452.2632$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ . Por último, en su espectro de IR se observan las bandas de los  $\text{C=O}$  a 1620 y  $1702\text{ cm}^{-1}$  y la banda correspondiente a los  $\text{NH}$  a  $3312\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.4.2.2 Síntesis del peptidomimético **71**

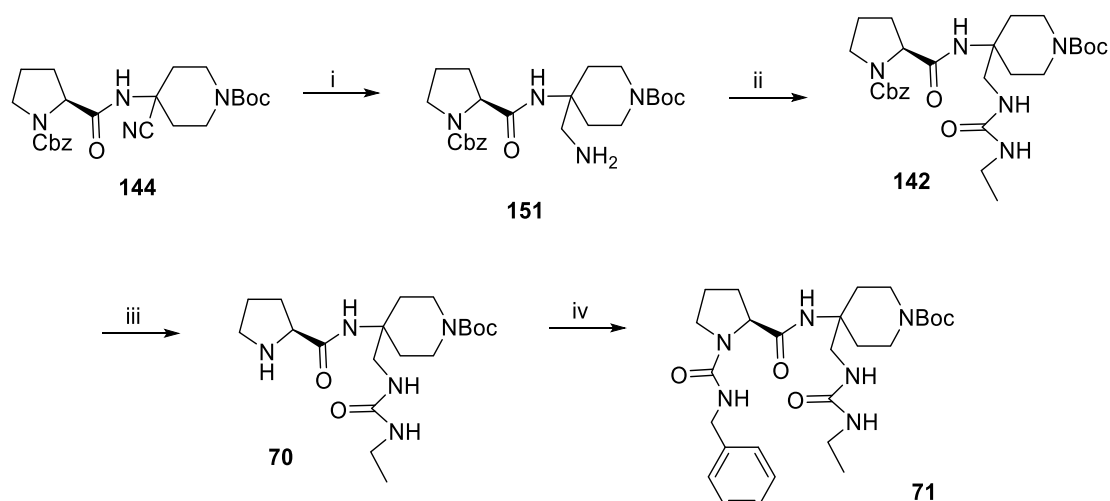
Continuando con nuestro plan de trabajo se abordó a continuación la síntesis del peptidomimético **71**. Para ello (Esquema 47) la azaciclohexanona **147** comercial se transformó en el aminonitrilo **150**, procediendo como en el caso similar previo (página 98). Este aminonitrilo **150** se acopló con la *N*-Cbz-L-prolina comercial, utilizando también ahora como agente acoplante el cloroformiato de isobutilo y como base la NMO, lo que condujo al compuesto esperado **144** (rendimiento del 79%).



Esquema 47. Condiciones: i)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NaCN}$ ,  $\text{MeOH}$  seco, t.a., 20 h. ii) cloroformiato de isobutilo,  $\text{NMO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, 0 °C a t.a., 18 h (79%)

Este compuesto **144** se identificó a partir de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas. Cabe destacar en su espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  la presencia de un singulete de nueve protones a 1.47 ppm, debido al *terc*-butilo de la carboxamida, un singulete de dos protones a 5.16 ppm, del  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ , un singulete de cinco protones a 7.35 ppm, asociado a los protones aromáticos y un singulete a 7.77 ppm, del grupo NH de amida. En su espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  se observa una señal a 28.4 ppm, que corresponde al grupo *terc*-butilo, una señal a 67.7 ppm, asociada al  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ , así como dos señales de carbonos cuaternarios a 118.8 ppm (CN) y 136.2 ppm (Ph) y tres señales de los grupos  $\text{C=O}$  a 154.2, 156.9 y 170.9 ppm. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z= 479.2265$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z= 479.2263$ ), que confirmó la fórmula molecular  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$  del compuesto. En su espectro de IR se observan las bandas de los grupos  $\text{C=O}$  a  $1696\text{ cm}^{-1}$ , una banda muy débil del grupo CN a  $2350\text{ cm}^{-1}$  y la banda correspondiente al NH a  $3299\text{ cm}^{-1}$ .

El aminonitrilo **144** se sometió a continuación a una reacción de reducción de su grupo ciano a amina, utilizando como agente reductor  $\text{NaBH}_4$  y como catalizador  $\text{CoCl}_2$ , para dar lugar a la amina **151** con un rendimiento del 34%. Esta amina se sometió directamente a una reacción de acoplamiento con isocianato de etilo, para dar lugar a la urea compleja **142**, con un rendimiento del 47% (Esquema 48). La formación de este compuesto pudo constatararse mediante el estudio de su espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  donde se observa un triplete de tres protones a 1.09 ppm, del grupo  $\text{CH}_3$  del etilo, un multiplete de dos protones entre 5.05-5.22 ppm, asociado al  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$ , tres singuletes a 4.49, 5.58 y 5.87 ppm, correspondiente a los tres NH de la molécula y un multiplete de cinco protones entre 7.30-7.38 ppm, correspondiente a los protones aromáticos. En cuanto a su espectro de  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  cabe destacar la señal del  $\text{CH}_3$  del etilo a 15.7 ppm, la señal del  $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$  a 67.7 ppm, el carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo a 79.8 ppm y los cuatro grupos  $\text{C=O}$  a 145.0, 158.7, 159.3 y 172.6 ppm. El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z= 532.3130$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (valor teórico  $m/z= 532.3130$ ), que confirmó la fórmula molecular del compuesto  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$ . En su espectro de IR se observa la banda de los grupos  $\text{C=O}$  a  $1687\text{ cm}^{-1}$  y la banda del NH a  $3334\text{ cm}^{-1}$ .



Esquema 48. Condiciones: i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$  seco, t.a., 30 min. (34%). ii)  $\text{Et-N=C=O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 18 h (47%). iii)  $\text{H}_2/\text{Pd-C}$  (10%),  $\text{MeOH}$ , t.a., 30 min. v)  $\text{Bn-N=C=O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, t.a., 18 h (30%)

Por último, se llevó a cabo la retirada del grupo protector Cbz de **142** mediante una reacción de hidrogenación catalizada con Pd-C. La diamina **70** resultante se sometió directamente a una reacción de acoplamiento con isocianato de bencilo, obteniéndose de esta forma el peptidomimético **71** deseado, con un 30% de rendimiento.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **70** puede observarse la ausencia de las señales de los cinco protones aromáticos, que en su precursor **143** aparecían entre 7.30-7.38 ppm, lo que permitió constatar la eliminación del grupo Cbz. El espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 420.2583$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 420.2581$ ), que confirma su fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ . Su espectro de IR muestra la banda de los grupos  $\text{C=O}$  a  $1671\text{ cm}^{-1}$  y la banda de los grupos  $\text{NH}$  a  $3321\text{ cm}^{-1}$ .

En cuanto al peptidomimético **71**, su espectro de RMN- $^1\text{H}$  confirmó la presencia de las señales de los protones aromáticos, un multiplete de cinco protones entre 7.31-7.38 ppm, también la de sus cuatro grupos  $\text{NH}$  en la región comprendida entre 4.63 y 5.95 ppm. En su espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  destaca la presencia de sus cuatro grupos  $\text{C=O}$  a 154.8, 157.6, 158.9 y 173.4 ppm. Su espectro de masas de alta resolución muestra una señal con relación  $m/z = 553.3106$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (valor teórico  $m/z = 556.3109$ ), que confirmó su fórmula molecular  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$ . Además, en su espectro de IR se observan las bandas de los grupos  $\text{C=O}$  a 1621 y  $1671\text{ cm}^{-1}$  y la banda correspondiente a los grupos  $\text{NH}$  a  $3325\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.4.3 Estudio estructural de los peptidomiméticos 69 y 71

#### 3.4.3.1 Peptidomimético 69

Una vez sintetizado el peptidomimético **69**, primero de nuestros objetivos, decidimos llevar a cabo un estudio estructural del mismo para comprobar si presenta estructura de giro  $\beta$  en disolución.

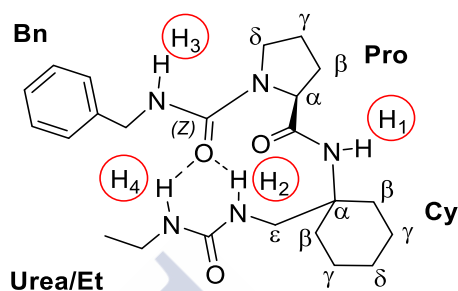


Figura 52. Estructura del peptidomimético **69**, donde se detalla el sistema de nomenclatura que se utilizó para su estudio estructural. (Para las unidades: Urea/Etilo, Cy, Pro y Bn. Para las posiciones en cada unidad: alfabeto griego. Para los NH: H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>)

Se comenzó el estudio adquiriendo experimentos de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y TOCSY) conducentes a la asignación de las señales del compuesto (Figura 53 y Tabla 8).

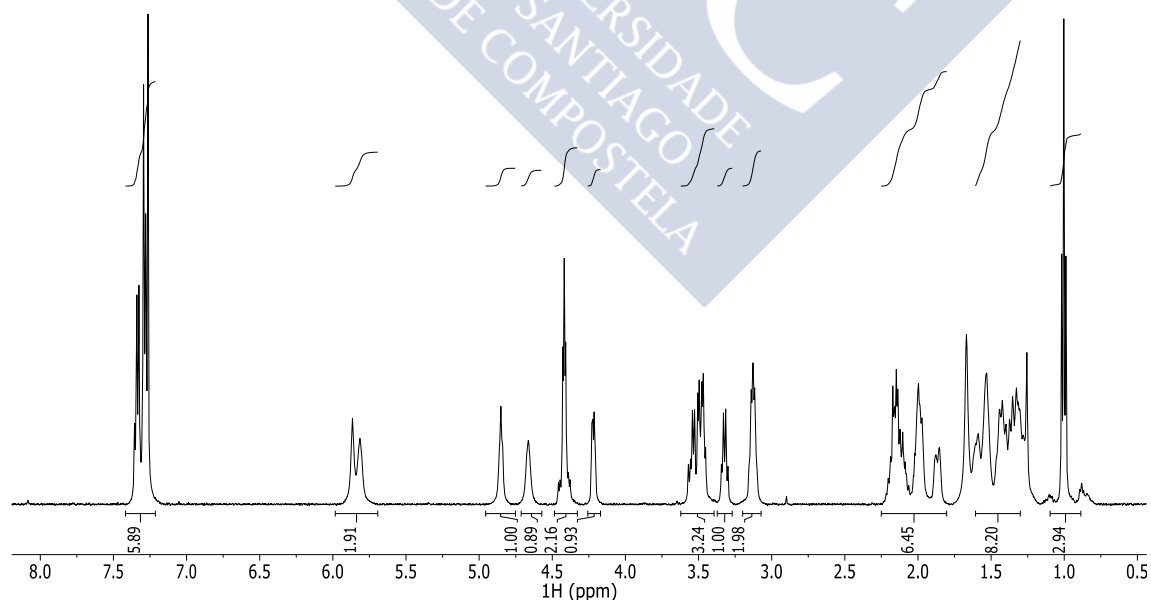


Figura 53. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **69** a +25 °C (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

Átomo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
Bn: Ph	7.22-7.42 (m, 5H)
Bn: CH <sub>2</sub>	4.31-4.51 (mAB, 2H)
Bn: H <sup>N</sup>	4.85 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NH)
Pro: $\alpha$	4.22 (dd, $J=7.8, 3.7$ Hz, 1H)
Pro: $\beta$	1.81-2.23 (m, 2H)
Pro: H	1.81-2.23 (m, 2H)
Pro: $\delta_1$	3.32 (q, $J=7.3$ Hz, 1H)
Pro: $\delta_2$	3.43-3.63 (m, 1H)
Cy: $\beta$	1.29-1.61 (m, 2H)
Cy: $\beta$	1.81-2.23 (m, 2H)
Cy: $\gamma$	1.81-2.23 (m, 2H)
Cy: $\gamma$	1.81-2.23 (m, 2H)
Cy: $\delta$	1.81-2.23 (m, 2H)
Cy: $\epsilon$	3.43-3.63 (m, 2H)
Cy: $\alpha\text{-H}^{\text{N}}$	5.87 (s, 1H, NH)
Cy: $\epsilon\text{-H}^{\text{N}}$	5.82 (s, 1H, NH)
UREA: Et-CH <sub>2</sub>	3.12 (dt, $J=11.7, 6.0$ Hz, 2H)
UREA: Et-CH <sub>3</sub>	1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
UREA: Et-H <sup>N</sup>	4.61-4.74 (m, 1H)

Tabla 8. Asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **69** (+25 °C, CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

Una vez llevada a cabo la asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **69**, fijamos nuestra atención en los experimentos clave para poder determinar la existencia o no de una estructura de giro  $\beta$ .

#### 3.4.3.1.1 Dilución seriada

Con el objeto de conocer si nuestro compuesto **69** se agrega en disolución, lo que podría interferir con los estudios de sus posibles interacciones intramoleculares, se llevaron a cabo experimentos de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> a +25 °C y a diferentes concentraciones (1, 2, 5, 10 y 20 mM). Dichos experimentos aparecen recogidos en la Figura 54, y de ellos puede concluirse que:

1. Se producen pocos cambios con la concentración.



2. Entre 1 y 5 mM apenas hay cambios, por lo que puede concluirse que a estas concentraciones no hay agregación y las moléculas se encuentran como monómeros en disolución.

3. Al pasar de 5 a 10 y 20 mM, se desplaza alguna señal, lo que puede significar que por encima de 10 mM sí se produce agregación.

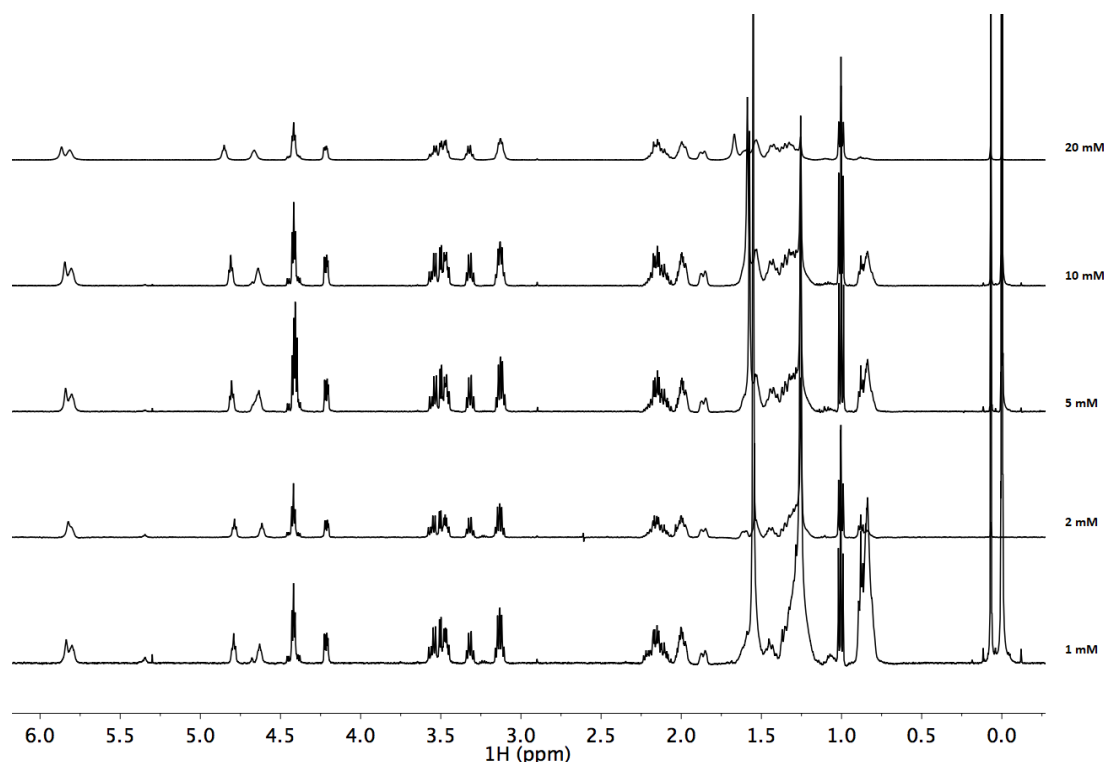


Figura 54. RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **69** en  $\text{CDCl}_3$  a  $+25\text{ }^\circ\text{C}$  y a diferentes concentraciones (1, 2, 5, 10 y 20 mM)

Por tanto, los coeficientes de temperatura (T-coef) se determinaron con muestras de concentración 2 mM y los espectros 2D (TOCSY y NOESY) con muestras de concentración 5 mM.

#### 3.4.3.1.2 Coeficientes de temperatura (T-coef)

Para evaluar la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares que puedan estabilizar una estructura secundaria en forma de giro  $\beta$  para nuestro compuesto **69**, determinamos, ahora, los T-coef ( $-\Delta\delta/\Delta T$ ). Para ello se realizaron experimentos de RMN- $^1\text{H}$  empleando  $\text{CDCl}_3$  libre de agua y ácido, a una concentración de 2 mM y en un rango de temperaturas desde  $-10$  a  $45\text{ }^\circ\text{C}$  (con incrementos de  $5\text{ }^\circ\text{C}$ ). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 55 y la Tabla 9.



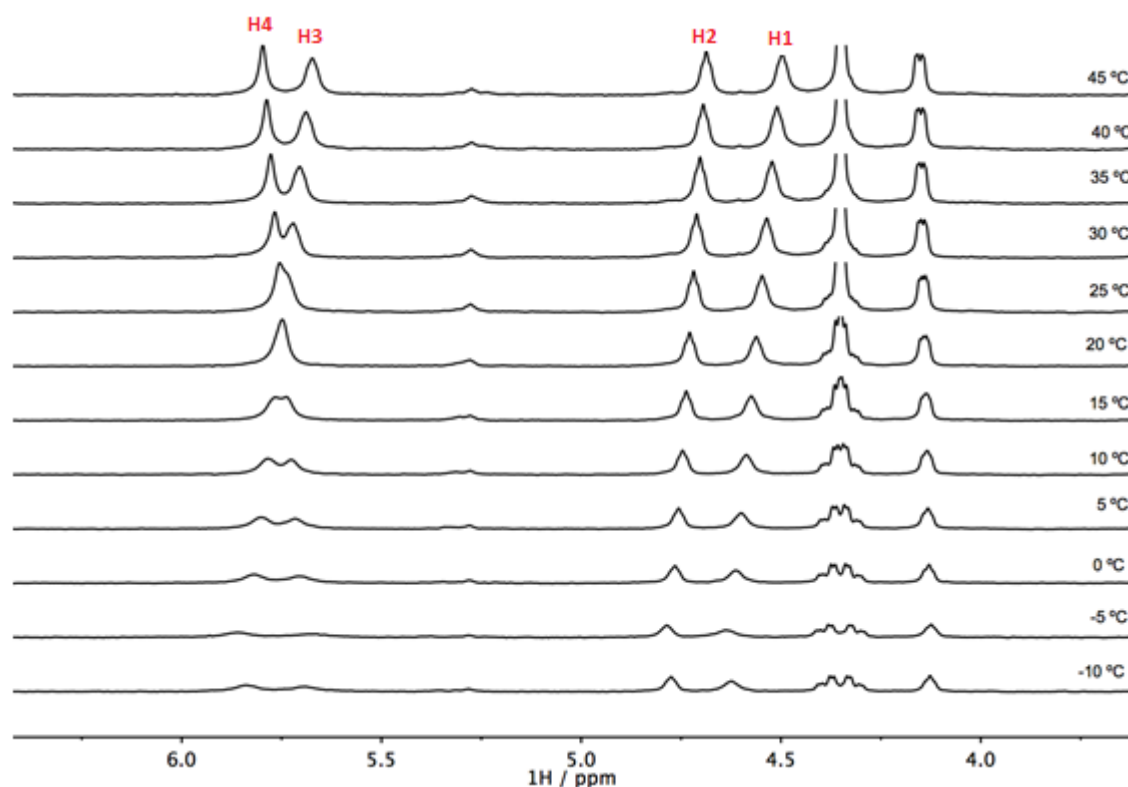


Figura 55. Experimento de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **69** a temperatura variable. Temperaturas, de abajo a arriba: -10 a 45 °C ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). Se han anotado las resonancias de los  $\text{H}^{\text{N}}$

Los T-coef ( $-\Delta\delta/\Delta T$ ) de los cuatro protones unidos a nitrógeno ( $\text{H}^{\text{N}}$ ) de nuestra molécula, aparecen recogidos en la Tabla 9 y en la Figura 56. Los valores de los coeficientes de temperatura son menores que 5 ppb/K para los cuatro protones estudiados, lo que nos indica que todos ellos pueden estar formando enlaces de hidrógeno o bien no estar expuestos al disolvente.

nombre	$\delta$ -max (+45C)	$\delta$ -min (-10C)	rango T /°C	T-coef (ppb/K)
H <sub>4</sub>	4.49	4.63	55	-2.5
H <sub>3</sub>	4.69	4.77	55	-1.5
H <sub>2</sub>	5.67	5.86	55	-3.5
H <sub>1</sub>	5.80	5.69	55	+2.0

Tabla 9. Coeficientes de temperatura de los protones  $\text{H}^{\text{N}}$  del compuesto **69**

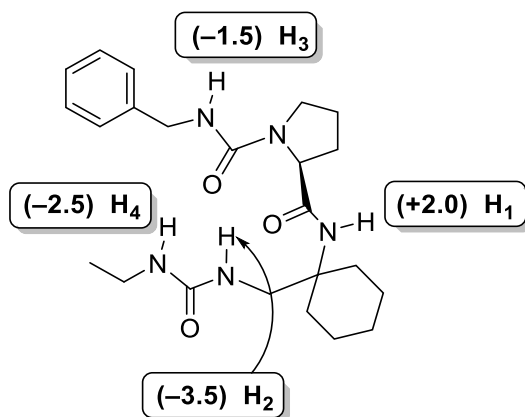


Figura 56. Valores de los coeficientes de temperatura de los protones  $H^N$  del compuesto **69**

### 3.4.3.1.3 Valoración con DMSO- $d_6$

Con el objeto de arrojar luz sobre la posibilidad de que los  $H^N$  de nuestro compuesto estén formando enlace de hidrógeno intramolecular, decidimos realizar un experimento de valoración con DMSO- $d_6$ . Este experimento nos permitirá observar la interacción de los protones  $H^N$  de nuestro compuesto con el DMSO- $d_6$  y, por lo tanto, lo comprometidos que están en la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares.<sup>83</sup>

Para ello, a una disolución 2 mM de **69** en  $CDCl_3$  (600  $\mu$ L) se le fueron añadiendo gradualmente cantidades de DMSO- $d_6$ , realizando adiciones de 5  $\mu$ L, 10  $\mu$ L y finalmente 20  $\mu$ L. Después de cada adición se midió el espectro de RMN- $^1H$  para ver el cambio que sufría en su desplazamiento los protones  $H^N$ . (Figura 57).

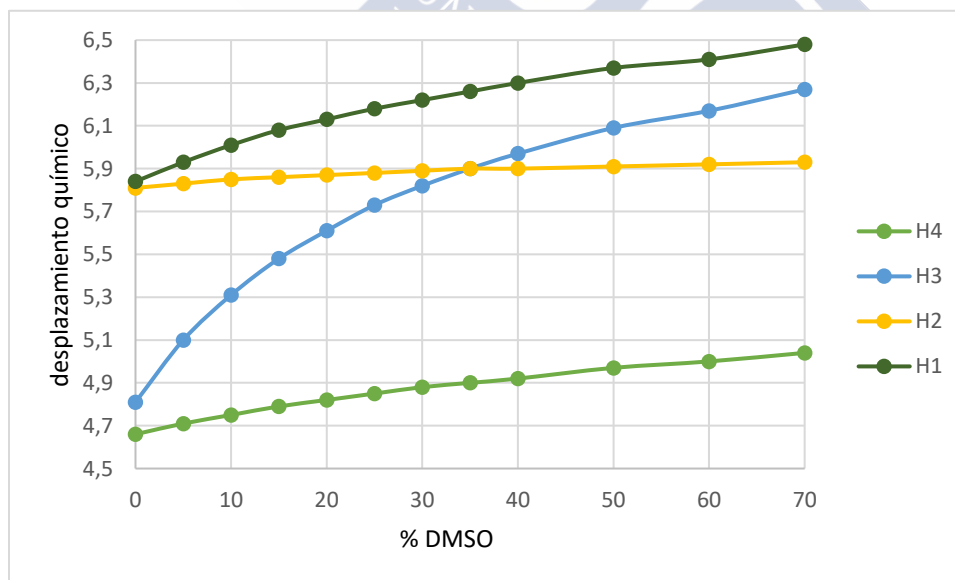


Figura 57. Valoración con DMSO- $d_6$  de una muestra 2  $\mu$ M de **69** a +25 °C ( $CDCl_3$ , 500 MHz)

Como puede observarse en la Figura 57, en la que se representa el valor de desplazamiento químico de los protones  $H^N$  de **69** con respecto a la proporción de DMSO- $d_6$ , a medida que se va añadiendo DMSO- $d_6$ ,  $H_3$  sufre un desplazamiento grande a campo bajo, mientras que para

<sup>83</sup> Fischer, L.; Didierjcan, C.; Jolibois, F.; Semetey, V.; Lozano, J. M.; Briand, J.-P.; Marraud, M.; Poteau, R.; Guichard, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2596-2610.

H<sub>4</sub> y H<sub>1</sub> ese desplazamiento es mucho más suave y prácticamente inexistente para H<sub>2</sub>. Estos resultados sugieren que H<sub>2</sub> es menos accesible a la formación de enlaces de hidrógeno con el DMSO-d<sub>6</sub>, lo que respaldaría que esté formando parte de enlaces de hidrógeno intramoleculares. La gran variación del  $\delta$  de H<sub>3</sub> con la adición de DMSO-d<sub>6</sub> es coherente con que este H<sup>N</sup> está expuesto o accesible al disolvente y, por tanto, también accesible al DMSO-d<sub>6</sub>. Los protones H<sub>1</sub> y H<sub>4</sub> están en una situación intermedia, posiblemente también formando enlaces de hidrógeno intramoleculares.

#### 3.4.3.1.4 NOESY

Para confirmar los anteriores indicios de la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en nuestro compuesto y, por lo tanto, de una estructura secundaria en forma de de giro  $\beta$ , se analizaron los espectros 2D-NOESY.

Los experimentos fueron realizados en CDCl<sub>3</sub> y los parámetros empleados fueron: 500 Mz, un tiempo de mezcla de 600 ms, una concentración de 5 mM y +25 °C. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 58 y en la Figura 59.

No se observan contactos de largo alcance (LR= "Long Range") entre los dos extremos de la horquilla (residuos Bn y Et), que podrían justificar la existencia de un giro  $\beta$ . Los únicos contactos de NOE que se observan son de corta distancia:

- NOE de H<sub>2</sub>/ H<sub>4</sub> y H<sub>2</sub>/ CH<sub>2</sub> de la cadena de etilo.
- NOE secuencial H<sub>2</sub>/ CH<sub>2</sub> exocíclico de la unidad Cy.

También se observa intercambio químico (EXSY) entre los H<sup>N</sup> y el agua del disolvente ( $\delta$ = 1.6 ppm), salvo H<sub>1</sub>.

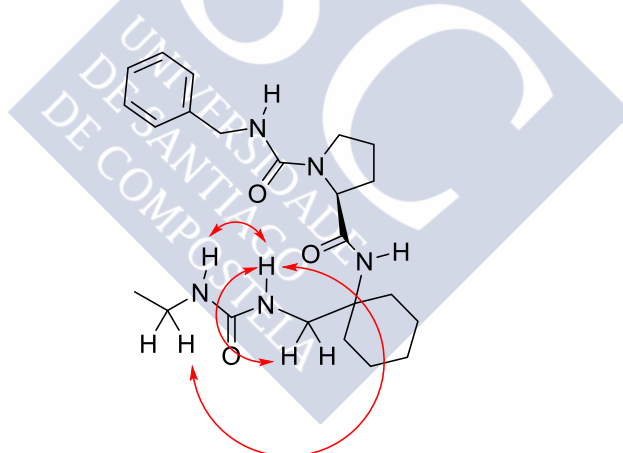


Figura 58. Resumen de los NOE del compuesto **69** a +25 °C,  $t_{\text{mix}}$ = 600 ms (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

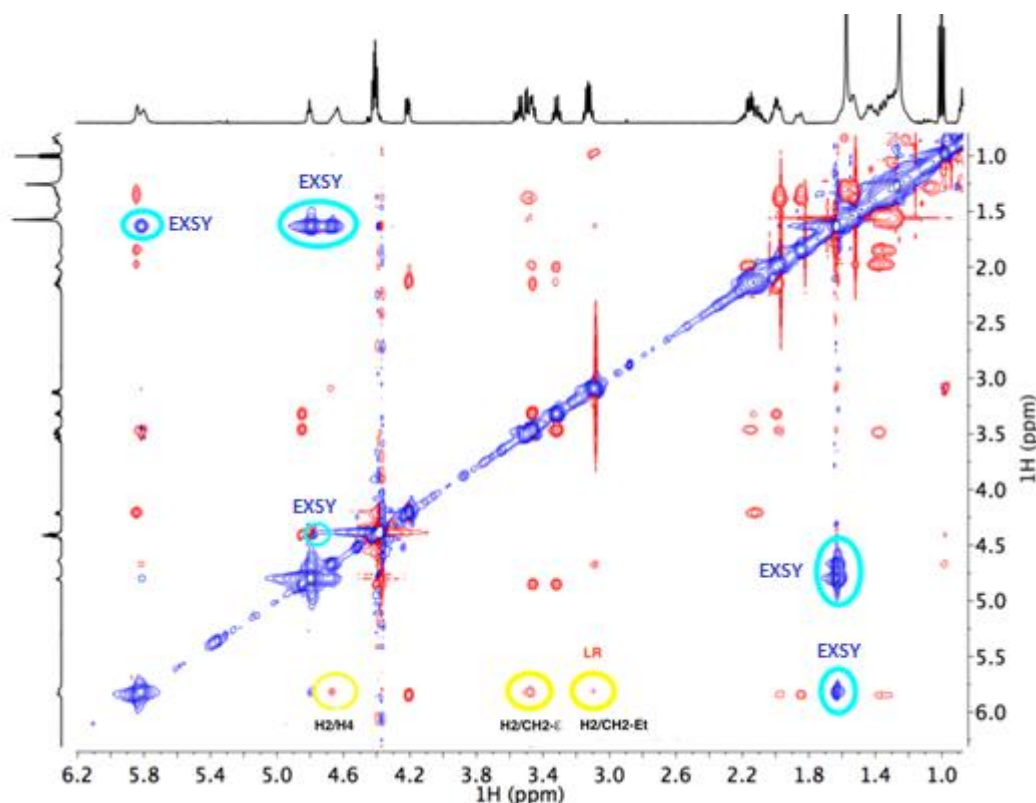


Figura 59. Espectro de 2D NOESY del compuesto **69** a +25 °C,  $t_{\text{mix}} = 600$  ms ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). Signo de los picos de NOE; rojo negativo, azul positivo.

Ante los resultados obtenidos, que no respaldan la presencia de una conformación en forma de giro  $\beta$  se decidió repetir el experimento de NOESY bajando la temperatura a -10 °C, con el objeto de reducir la velocidad de intercambio de los  $\text{H}^{\text{N}}$ , y de reducir la velocidad de intercambio conformacional entre los giros  $\beta$  (si existiera) y otras conformaciones extendidas. El experimento (Figura 60 y Figura 61) resultó satisfactorio y permitió confirmar la conformación de giro  $\beta$  (“hairpin”). Esta confirmación está basada en la observación de contactos de largo alcance, concretamente se observó NOE entre:

- Los protones aromáticos del fenilo/ $\text{CH}_3$  del etilo de urea.
- El  $\text{CH}_2$  bencílico/ $\text{CH}_3$  del etilo de urea.
- El  $\text{CH}_2$  bencílico/ $\text{H}_4$ .

La comparación de los NOE a -10 °C y +25 °C hace pensar en la existencia de un equilibrio conformacional rápido entre el giro  $\beta$  y otras conformaciones extendidas.

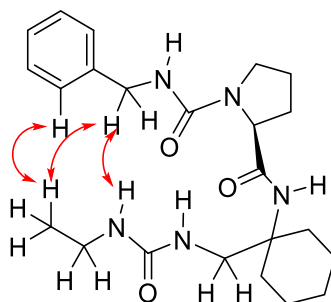


Figura 60. Resumen de los NOE del compuesto **69** a -10 °C,  $t_{\text{mix}} = 600$  ms ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

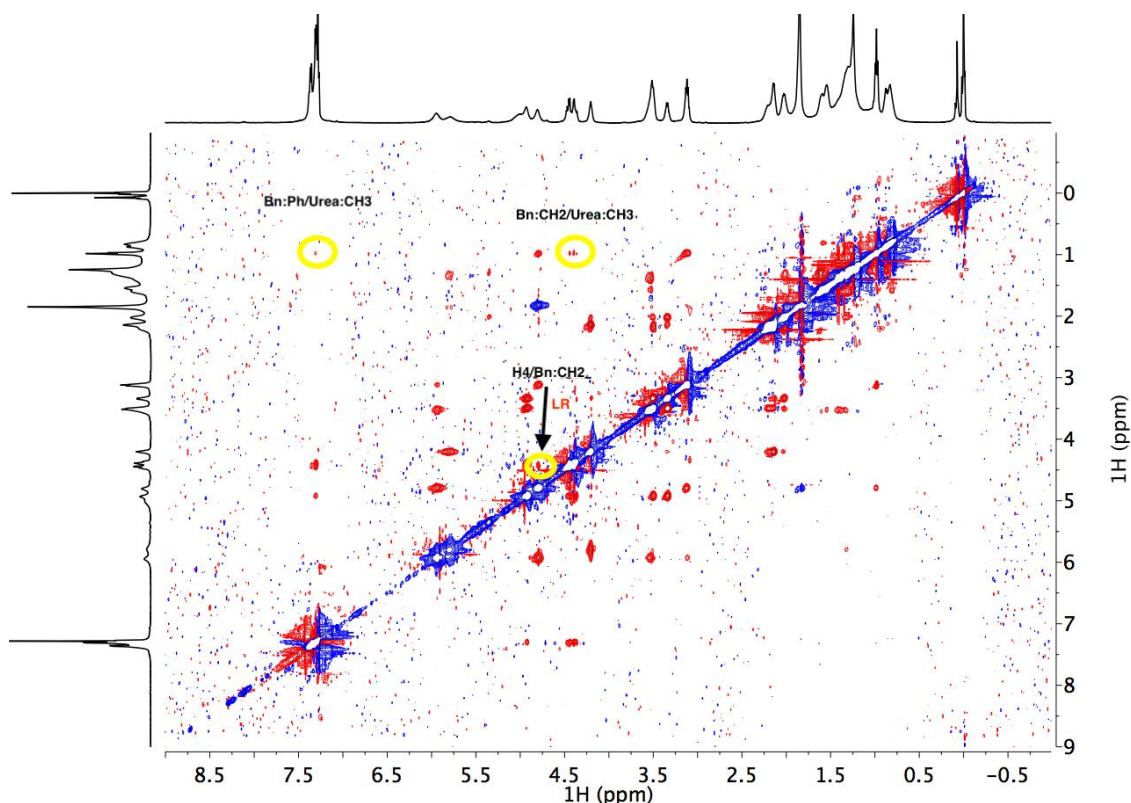


Figura 61. Espectro de 2D NOESY del compuesto **69** a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t\text{-mix}=600\text{ ms}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). Signo de los picos de NOE; rojo negativo, azul positivo

### 3.4.3.2 Peptidomimético **71**

De acuerdo con los objetivos de nuestro trabajo, también realizamos el estudio estructural de la diurea **71** (Figura 62), la cual posee, en este caso, un grupo -NBoc en su anillo ciclohexánico. Para ello, procedimos de acuerdo con el mismo protocolo llevado a cabo anteriormente para el estudio de la diurea **69**.

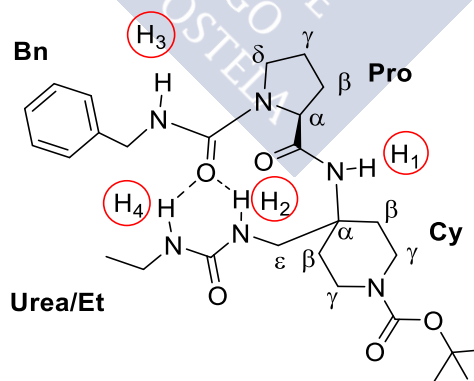


Figura 62. Estructura del peptidomimético **71**, donde se detalla el sistema de nomenclatura que se utilizó para su estudio estructural

Se comenzó con experimentos de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y TOCSY) conducentes a la asignación de las señales del compuesto, las cuales aparecen recogidas en la Tabla 10.

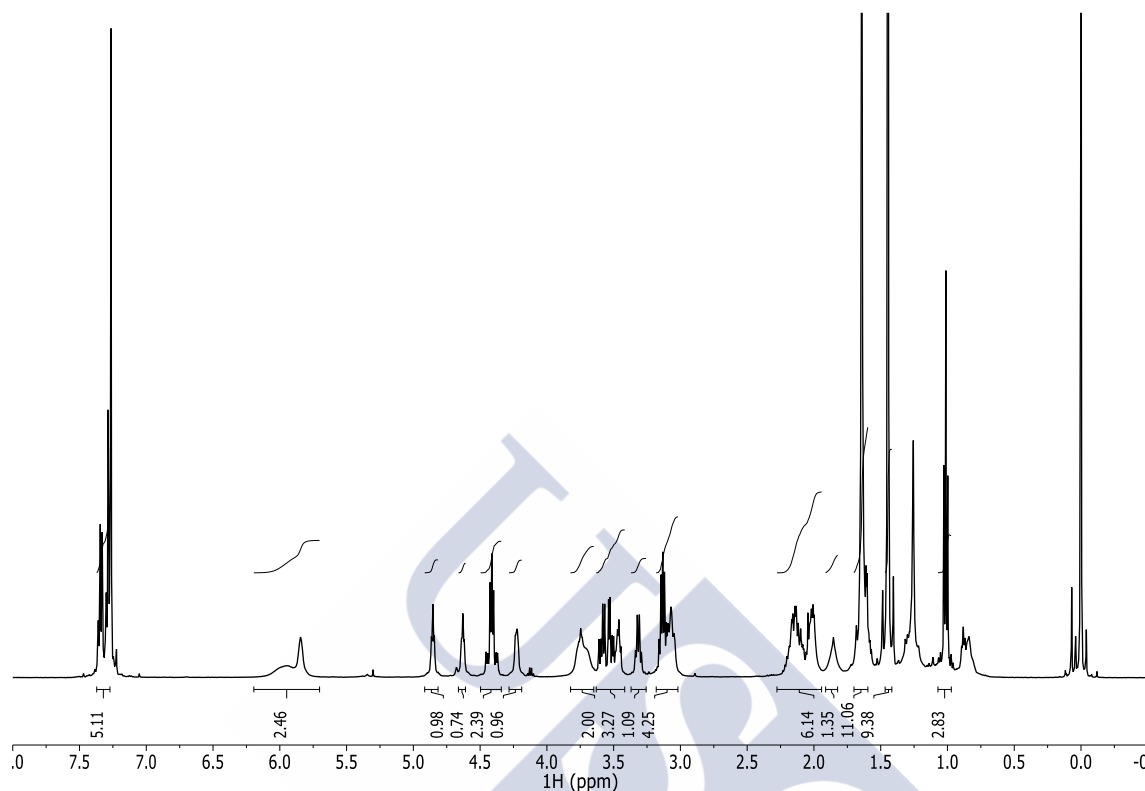


Figura 63. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **71** a +25 °C ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Átomo	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
Bn: Ph	7.31-7.38 (m, 5H)
Bn: CH <sub>2</sub>	4.35-4.47 (mAB, 2H)
Bn: H <sup>N</sup>	4.85 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NH)
Pro: H $\alpha$	4.23 (dd, $J=7.6, 3.8$ Hz, 1H)
Pro: H $\beta$	1.97-2.25 (m, 2H)
Pro: H $\gamma$	1.97-2.25 (m, 2H)
Pro: $\delta_1$	3.31 (q, $J=7.7, 7.3$ Hz, 1H)
Pro: $\delta_2$	3.43-3.63 (m, 1H)
Cy: $\beta$	1.55-1.70 (m, 2H)
Cy: $\beta$	1.80-1.92 (m, 2H)
Cy: $\beta$	1.97-2.25 (m, 2H)
Cy: $\gamma$	3.65-3.82 (m, 2H)
Cy: $\gamma$	3.02-3.17 (m, 2H)
Cy: $\epsilon$	3.43-3.63 (m, 2H)
<sup>t</sup> Bu	1.45 (s, 9H)
Cy: $\alpha\text{-H}^{\text{N}}$	5.95 (s, 1H, NH)
Cy: $\epsilon\text{-H}^{\text{N}}$	5.84 (s, 1H, NH)
UREA: Et-CH <sub>2</sub>	3.02-3.17 (m, 2H)
UREA: Et-CH <sub>3</sub>	1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)
UREA: Et-H <sup>N</sup>	4.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)

Tabla 10. Asignación de las señales de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **71** (+25 °C, CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

Una vez llevada a cabo la asignación de las señales de los protones del compuesto **71**, fijamos nuestra atención en los experimentos clave para poder determinar para ella la existencia o no de una estructura de giro  $\beta$  en disolución, de forma análoga al compuesto **69**.

#### 3.4.3.2.1 Dilución seriada

En primer lugar, realizamos una dilución seriada. Para ello registramos experimentos de RMN-<sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> a +25 °C y a varias concentraciones (1, 2, 5, 10 y 20 mM). Dichos experimentos aparecen recogidos en la Figura 64, en la cual podemos observar que:

1. Por debajo de 10 mM hay pocos cambios en el espectro de protón con la concentración.



2. Concretamente, entre 1 y 5 mM no hay cambios, por lo que podemos asumir que a estas concentraciones no hay agregación.

3. Al pasar de 5 a 10 y 20 mM, se desplaza alguna señal, lo que puede significar agregación por encima de 10 mM.

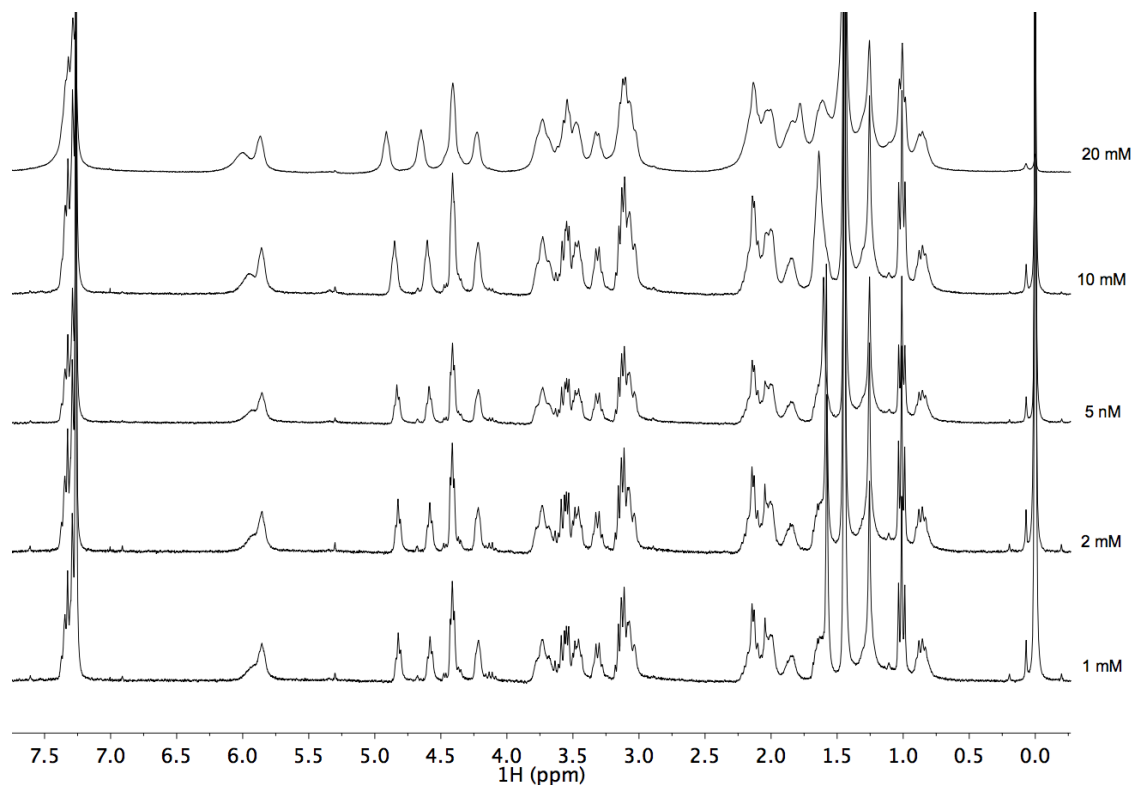


Figura 64. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **71** en CDCl<sub>3</sub> a +25 °C y a diferentes concentraciones (1, 2, 5, 10 y 20 mM)

Por lo tanto, los coeficientes de temperatura (T-coef) se determinaron con muestras de concentración 2 mM y los espectros 2D (TOCSY y NOESY) con muestras de concentración 5 mM.

#### 3.4.3.2.2 Coeficientes de temperatura (T-coef)

Para evaluar los T-coef ( $-\Delta\delta/\Delta T$ ) de nuestra diurea **71**, como en el caso previo del compuesto **69**, se realizaron experimentos de RMN-<sup>1</sup>H empleando CDCl<sub>3</sub> libre de agua y ácido, a una concentración de 2 mM y en un rango de temperaturas desde -10 a 45 °C (con variaciones de temperatura entre medidas de 5 °C). Los espectros obtenidos aparecen recogidos en la Figura 65 y los T-coef observados para los protones unidos a nitrógeno (H<sup>N</sup>) en la Tabla 11 y la Figura 66.



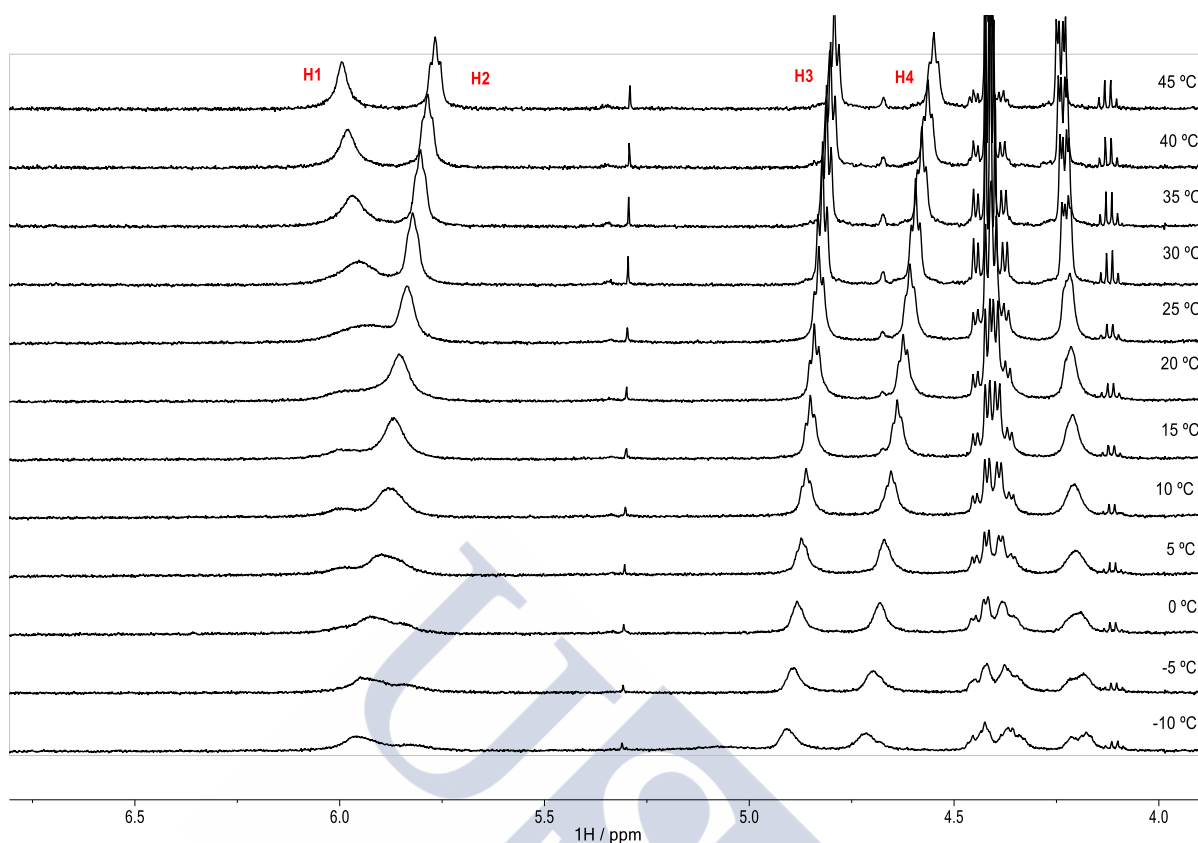


Figura 65. Experimento de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **71** a temperatura variable. Temperaturas, de abajo a arriba: -10 a 45 °C ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). Se han anotado las resonancias de los  $\text{H}^{\text{N}}$

nombre	$\delta$ -max (+45C)	$\delta$ -min (-10C)	rango T /°C	T-coef (ppb/K)
H <sub>4</sub>	4.55	4.72	55	-3.1
H <sub>3</sub>	4.79	4.91	55	-2.2
H <sub>2</sub>	5.77	5.97	55	-3.6
H <sub>1</sub>	5.99	5.93*	20	+3.0

\*: En este caso la T mínima medida fue +25 °C

Tabla 11. Coeficientes de temperatura de los protones  $\text{H}^{\text{N}}$  del compuesto **69**

Los valores de T-coef calculados para los protones unidos a nitrógeno (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>) en el compuesto **71**, son de nuevo todos inferiores a cinco.

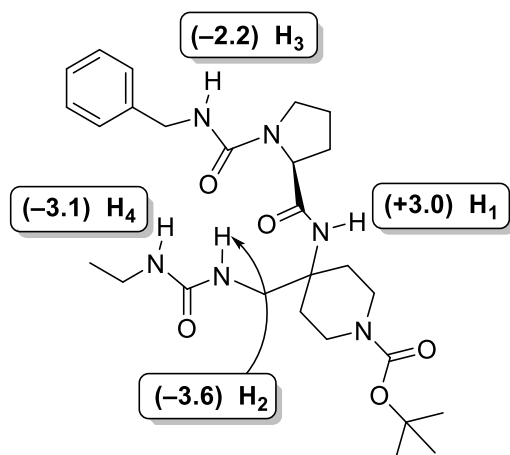


Figura 66. Valores de los coeficientes de temperatura de los protones  $H^N$  de compuesto **71**

### 3.4.3.2.3 NOESY

Para complementar la información obtenida a partir de los T-coef y poder demostrar la posible estructura de giro  $\beta$  del compuesto **71** en disolución, se realizaron estudios de RMN- $^1H$  de 2D (NOESY). Los estudios se llevaron a cabo en  $CDCl_3$  y los parámetros empleados para su realización fueron: 500 Mz, un tiempo de mezcla de 800 ms, una concentración de 5 mM y +25 °C.

El experimento que se muestra en la Figura 68, permitió ver con claridad la existencia de varios NOE de largo alcance (LR= “Long Range”), que justifica la conformación de giro  $\beta$  para nuestro compuesto a +25 °C. Concretamente, los NOE más importantes son (Figura 67):

- Protones aromáticos/  $CH_3$  del etilo de la urea.
- $CH_2$  bencílico/ $CH_3$  del etilo de la urea.
- $CH_2$  bencílico/ $CH_2$  del etilo de la urea.
- $CH_2$  bencílico/ $H_4$ .

También se observan NOE de corto alcance entre:

- $H_2/CH_2$  del etilo de urea.
- $H_2/H_4$ .
- $H_1$ /los cuatro  $H_\gamma$  del residuo Cy.

Hay algo de intercambio químico (EXSY) entre el  $H_4$  y el agua del disolvente.

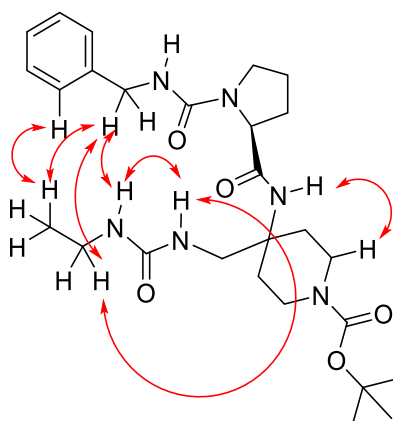


Figura 67. NOEs del compuesto **71** a +25 °C,  $t\text{-mix}$ = 800 ms ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

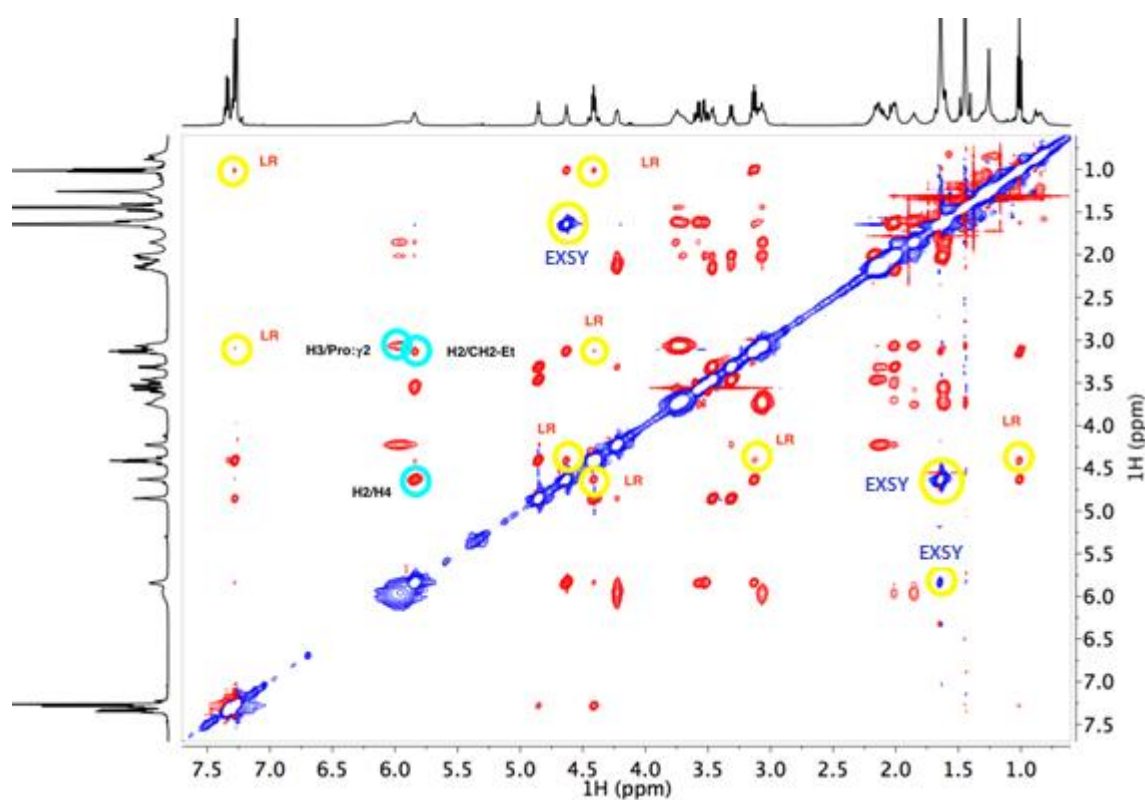


Figura 68. Espectro de 2D NOESY del compuesto **71** a +25 °C,  $t\text{-mix}$ = 800 ms ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). Signo de los picos NOE; rojo negativo, azul positivo.

También en este caso, para reafirmar las anteriores evidencias de una conformación en forma de giro  $\beta$  para la diurea **71** en disolución, se decidió medir el NOE a baja temperatura, -15 °C, manteniendo el resto de parámetros inalterados (500 Mz, un tiempo de mezcla de 800 ms y una concentración de 5 mM).

El experimento así adquirido (Figura 70) muestra, además de los NOE de largo alcance (LR= “Long Range”) asignados anteriormente en el espectro a +25 °C, NOE de largo alcance adicionales (Figura 69):

- Protones aromáticos/ $\text{CH}_2$  del etilo.
- $\text{CH}_2$  bencílico/ $\text{H}_4$ .

También se observan NOE de corto alcance, entre:

- H<sub>1</sub>/Pro:H $\alpha$ .
- H<sub>2</sub>/Pro:H $\alpha$ .
- CH<sub>2</sub> bencílico/Pro:H $\delta$ .

Los picos EXSY son menos intensos que a +25 °C, como es de esperar al bajar la temperatura.

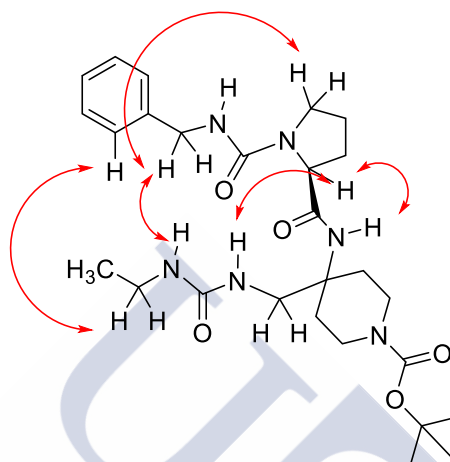


Figura 69. NOEs del compuesto **71** a -15 °C, *t*-mix= 800 ms (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)

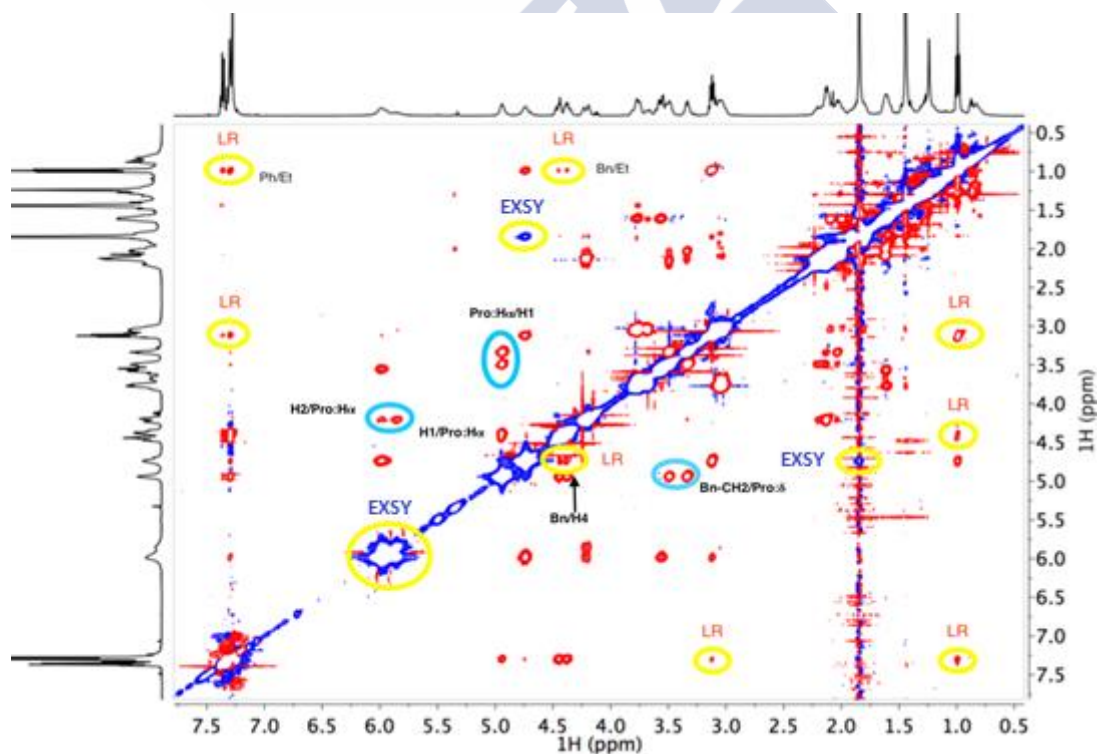


Figura 70. Espectro de 2D NOESY del compuesto **71** a -15 °C, *t*-mix= 800 ms (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz). Signo de los picos de NOE; rojo negativo, azul positivo.

Podemos concluir, por lo tanto, que los peptidomiméticos **69** y **71** sintetizados en este capítulo de la tesis doctoral presentan una estructura secundaria en forma de giro  $\beta$  en disolución, siendo mucho más estable esta estructura para la diurea **71** que para la diurea **69**.

### 3.4.4 Estudio de las propiedades catalíticas de los precursores 68 y 70 de los peptidomiméticos 69 y 71

#### 3.4.4.1 Antecedentes

La organocatálisis asimétrica se ha convertido en una herramienta muy útil para la síntesis de compuestos orgánicos con elevada complejidad funcional y estereoquímica, ya que permite introducir estereoselectivamente centros quirales. Desde los primeros trabajos realizados por MacMillan y Barbas,<sup>84,85</sup> se han descrito una gran variedad de organocatalizadores, que van desde la L-prolina natural hasta un conjunto de moléculas orgánicas con estructuras muy diversas, como la selección recogida en la Figura 71. El empleo de organocatalizadores, no solo permite evitar el uso de cantidades estequiométricas de reactivos, sino que facilita la síntesis de compuestos orgánicos mediante procedimientos económicos, eficientes y no perjudiciales para el medioambiente.<sup>86</sup>

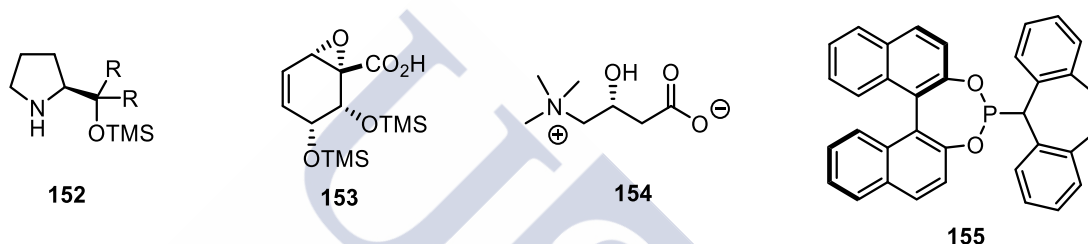


Figura 71. Ejemplos de organocatalizadores

Dentro de los organocatalizadores, figura el uso de péptidos y peptidomiméticos (**156**),<sup>87</sup> y concretamente el de los péptidos **157** y **158** de la Figura 72, cuyas estructuras, que incluyen un giro inverso, han mostrado una excelente actividad catalítica.<sup>88</sup>

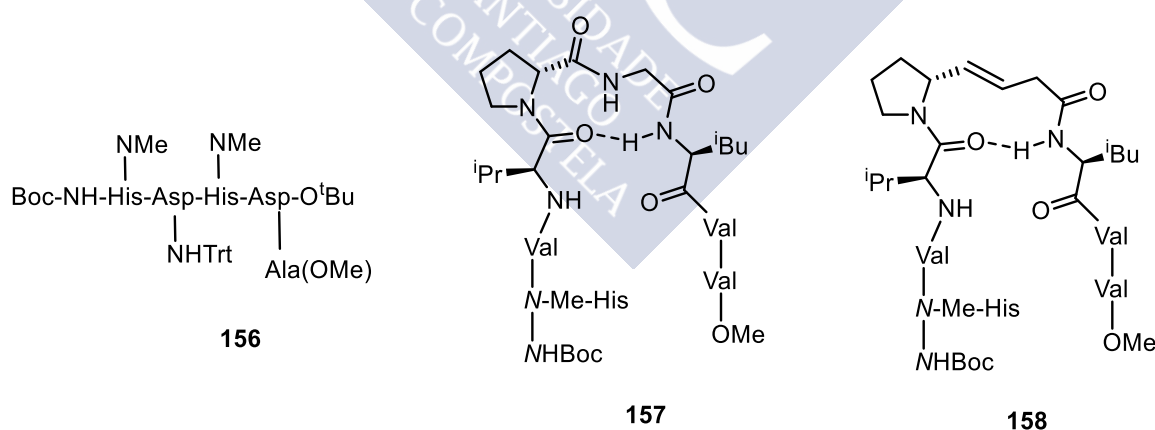


Figura 72. Organocatalizadores de naturaleza peptídica

<sup>84</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

<sup>85</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

<sup>86</sup> Carreira *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 8942-8973.

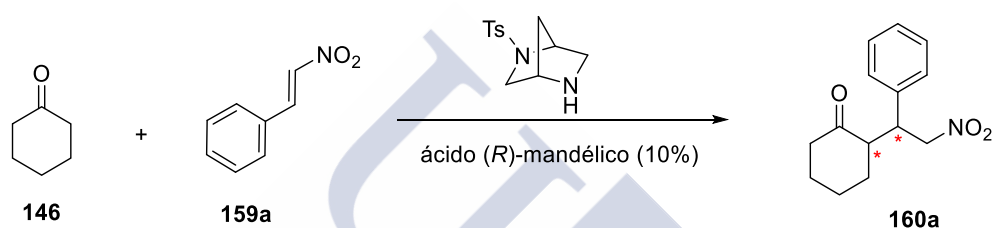
<sup>87</sup> Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601-610.

<sup>88</sup> (a) Gilbertson, S. R.; Collibee, S. E.; Agarkov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6522-6523. (b) Greenfield, S. J.; Agarkov, A.; Gilbertson, S. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3069-3072. (c) Wu, F.-C.; Da, C.-S.; Du, Z.-X.; Guo, Q.-P.; Li, W.-P.; Yi, L.; Jia, Y.-N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4812-4818.

La utilidad de los organocatalizadores ha sido estudiada para una gran variedad de reacciones orgánicas, siendo las más interesantes aquellas en las que se generan enlaces carbono-carbono, fundamentalmente la reacción de condensación aldólica y la reacción de adición de Michael.

Así, Seebach describió la reacción de enaminas aquirales y  $\beta$ -nitroestireno con buenos rendimientos y diastereoselectividades.<sup>89</sup> List,<sup>90</sup> Barbas<sup>91</sup> y Enders<sup>92</sup> fueron los primeros en estudiar la reacción de adición de Michael asimétrica entre nitroestireno y cetonas, empleando como catalizador la L-prolina natural y derivados de ésta.

Recientemente, Jauristi publicó un trabajo muy interesante en el que reporta un estudio pormenorizado de la reacción de adición de Michael de ciclohexanona al  $\beta$ -nitroestireno, utilizando como catalizador (1*S*,4*S*)-2-tosil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y como co-catalizador el ácido (*R*)-mandélico.<sup>93</sup>



En este caso se produce una doble inducción catalítica que involucra al NH del catalizador y a los grupos OH del co-catalizador, mediante un intermedio enamina **I** y un intermedio iminio **II**, tal y como aparece representado en el ciclo catalítico de la reacción (Esquema 50).

<sup>89</sup> a) Seebach, D.; Golinsky, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413-1423.

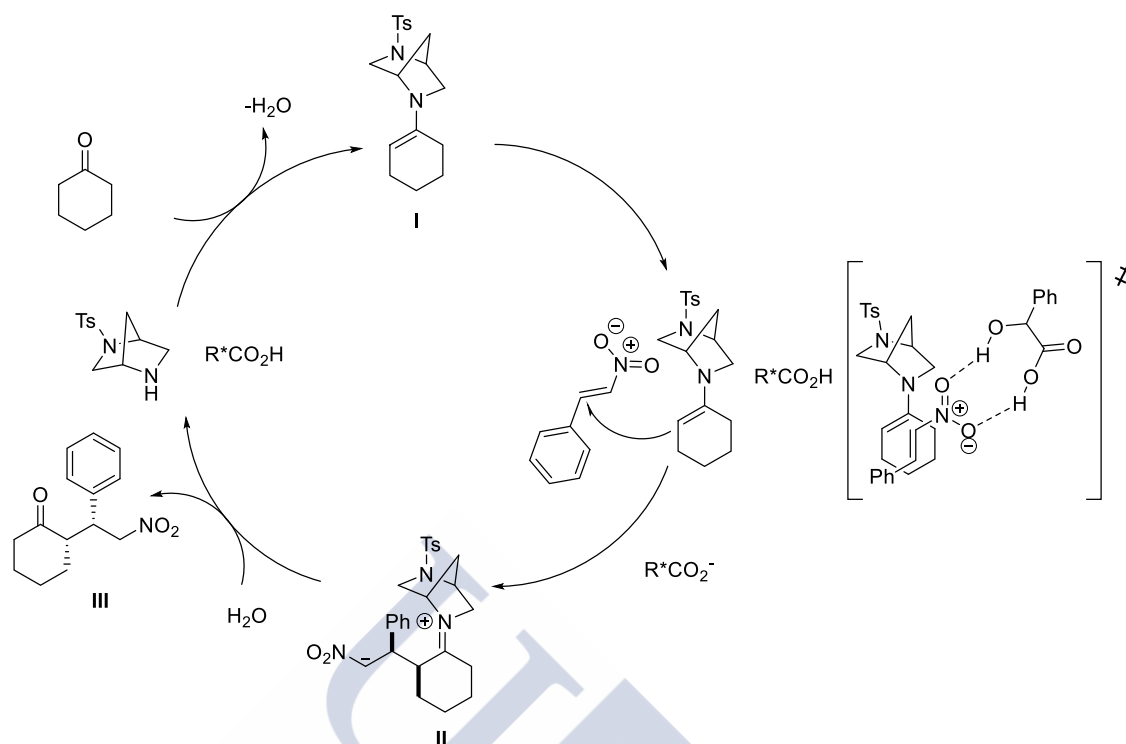
b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Golinsky, J.; Hay, J. N.; Laube, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 162-172.

<sup>90</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.

<sup>91</sup> Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740.

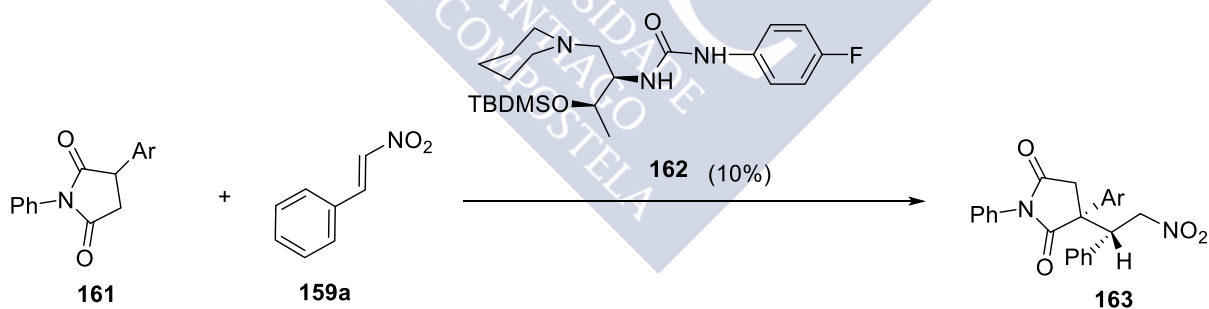
<sup>92</sup> Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26-28.

<sup>93</sup> Ávila-Ortiz, C. G.; López-Ortiz, M.; Vega-Peñaloza, A.; Regla, I.; Juaristi, E. *Asymmetric Catal.* **2015**, *2*, 37-44.



Esquema 50. Posible ciclo catalítico de la reacción de adición de Michael asimétrica co-catalizada por una amina bicíclica secundaria y el ácido (R)-mandélico

Contribuyendo a los estudios de doble inducción catalítica, Jiang *et al.* publicaron más recientemente la síntesis de ácidos  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -hidroxicarboxílicos, mediante una adición conjugada de difeniloxazolidin-2,4-diona **161** a la nitroolefina **159a**, empleando como catalizador la urea **162**.<sup>94</sup>



Esquema 51

En este caso la doble inducción catalítica no requiere el empleo de un co-catalizador, toda vez que el proceso estaría dirigido por una sola molécula, a través del estado de transición que aparece representado en la Figura 73.

<sup>94</sup> Jiao, L.; Zhao, X.; Liu, H.; Ye, X.; Li, Y.; Jiang, Z. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 470-474.



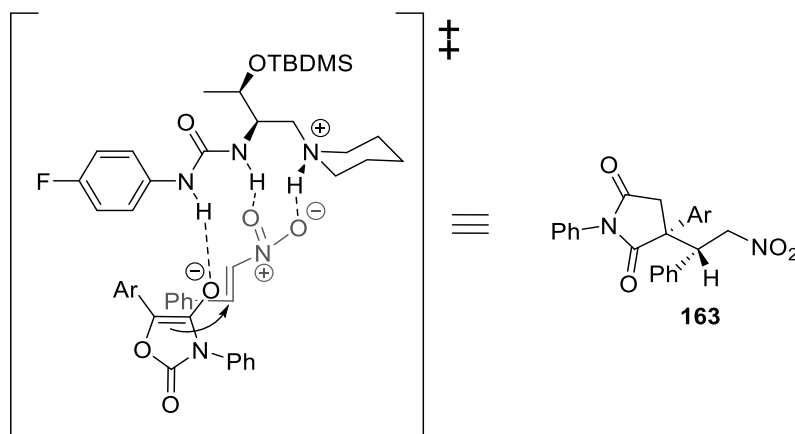


Figura 73. Posible estado de transición para la reacción de la difeniloxazolidin-2,4-diona **161** y la nitroolefina **159a**

#### 3.4.4.2 Plan de trabajo

Teniendo en cuenta estos antecedentes, decidimos evaluar la capacidad catalítica de los compuestos **68** y **70**, sintetizados por nosotros como precursores de los peptidomiméticos **69** y **71**.



Figura 74. Catalizadores derivados de la L-prolina.

Se decidió utilizar para ello como modelo la reacción de adición de Michael de ciclohexanona al  $\beta$ -nitroestireno.

La razón que nos llevó a ello fue la analogía de nuestros compuestos **68** y **70** con el catalizador **162** (Esquema 51), al incluir también éstas sendas funcionalidades de amina y urea. La doble inducción tendría su origen en nuestro caso en la unión de la amina al compuesto carbonílico (para formar una enamina) y de la urea al nitroderivado (mediada por enlaces de hidrógeno). Esto induciría la estereoselectividad deseada.

Se describen a continuación los resultados logrados.

#### 3.4.4.3 Estudio de la actividad catalítica de los compuestos **68** y **70**

Para llevar a cabo el estudio de la capacidad catalítica de estos dos compuestos, se utilizó como reacción modelo la adición de Michael de ciclohexanona al  $\beta$ -nitroestireno.<sup>95</sup>

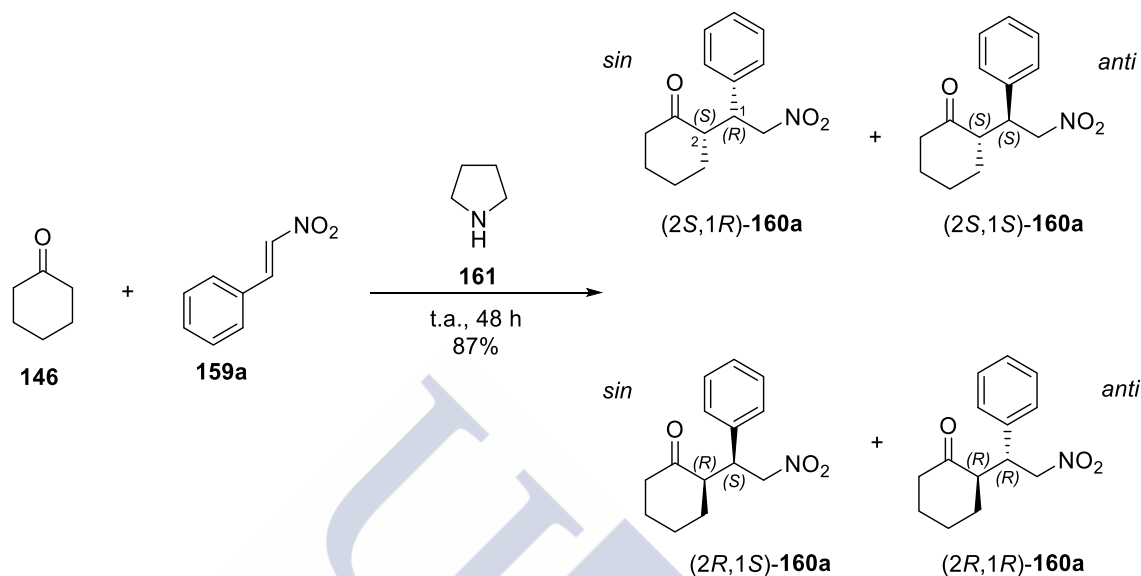
Esta reacción se llevó a cabo primero empleando un organocatalizador aquiral (pirrolidina), con objeto de establecer parámetros de identificación (tiempos de retención) de los cuatro estereoisómeros formados (Esquema 52).

Para ello, se disolvió el catalizador (pirrolidina **161**) en ciclohexanona (**146**) y sobre esta disolución se añadió el  $\beta$ -nitroestireno (**159a**). Después de 48 h de agitación a t.a., la elaboración

<sup>95</sup> Juan Carlos Estévez Cabanas. Tesis doctoral. Universidade de Santiago de Compostela. **1992**.



de la reacción dio lugar a las dos mezclas racémicas previstas: la mezcla racémica *sin* ((2*S*,1*R*)-**160a** + (2*R*,1*S*)-**160a**) y la *anti* ((2*S*,1*S*)-**160a** + (2*R*,1*R*)-**160a**), con un rendimiento del 87%.



Esquema 52. Reacción de obtención de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador pirrolidina)

A partir de su espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la mezcla de reacción, pudo determinarse el exceso diastereomérico. Se tomó como referencia la señal del protón del carbono terciario en α al carbonilo, que se muestra como un triplete de dobletes (3.76 ppm) para los enantiómeros *sin* y como un doblete de tripletes (4.00 ppm) para los enantiómeros *anti*. Las intensidades relativas de ambas señales indican una relación diastereomérica *sin/anti* 7:1 (Figura 75).

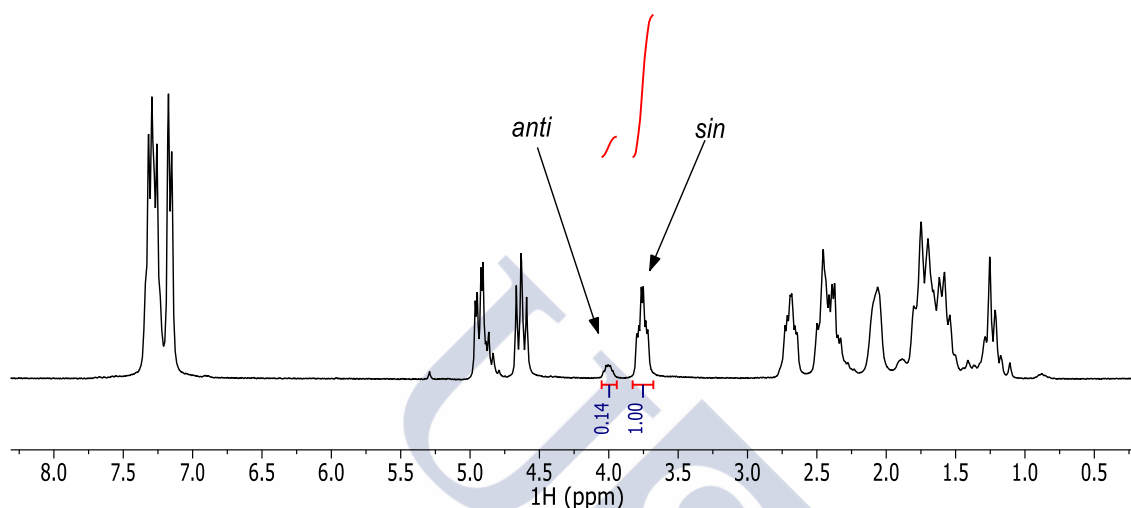


Figura 75. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador pirrolidina)

Por otra parte, para determinar los tiempos de retención de cada uno de los isómeros de la reacción, nuestra mezcla se sometió a separación cromatográfica, utilizando un sistema HPLC-UV y una columna quiral (Chiralpak-IF3). Las condiciones de separación óptimas se obtuvieron cuando se empleó una mezcla hexano/*i*PrOH 90:10 y un flujo de 0.5 mL/min, tal como aparece recogido en el cromatograma de la Figura 76. Esto incluye dos picos con tiempos de retención de 34.3 min. y 36.4 min., correspondientes al estereoisómero *sin* de configuración (2*R*,1*S*)-**160a** y a su enantiómero (2*S*,1*R*)-**160a**, respectivamente. Incluye, además, dos picos con tiempos de retención de 40.0 min. y 40.9 min. correspondientes, respectivamente, al estereoisómero de configuración (2*R*,1*R*)-**160a** y a su enantiómero (2*S*,1*S*)-**160a**. La asignación de las estereoquímicas indicadas anteriormente se llevó a cabo mediante comparación con datos bibliográficos.<sup>96</sup>

<sup>96</sup> Castán, A.; Badorey, R.; Gálvez, J. A.; López-Ram-de-Viu, P.; Díaz de Villegas, M. D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 924-935.

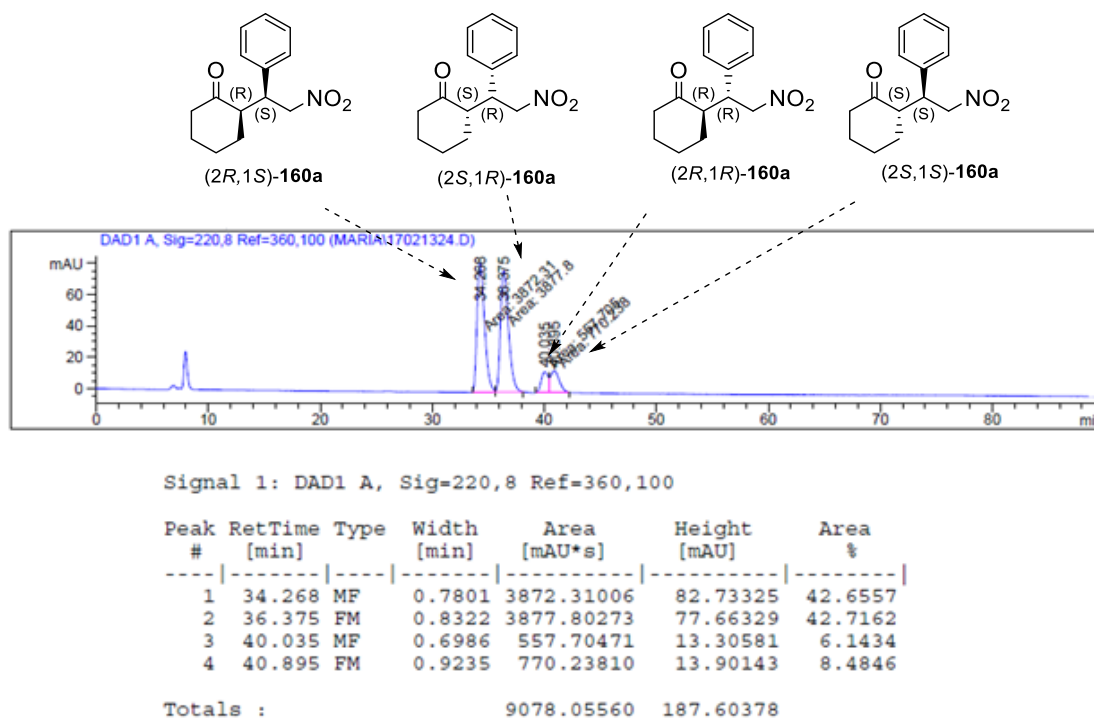


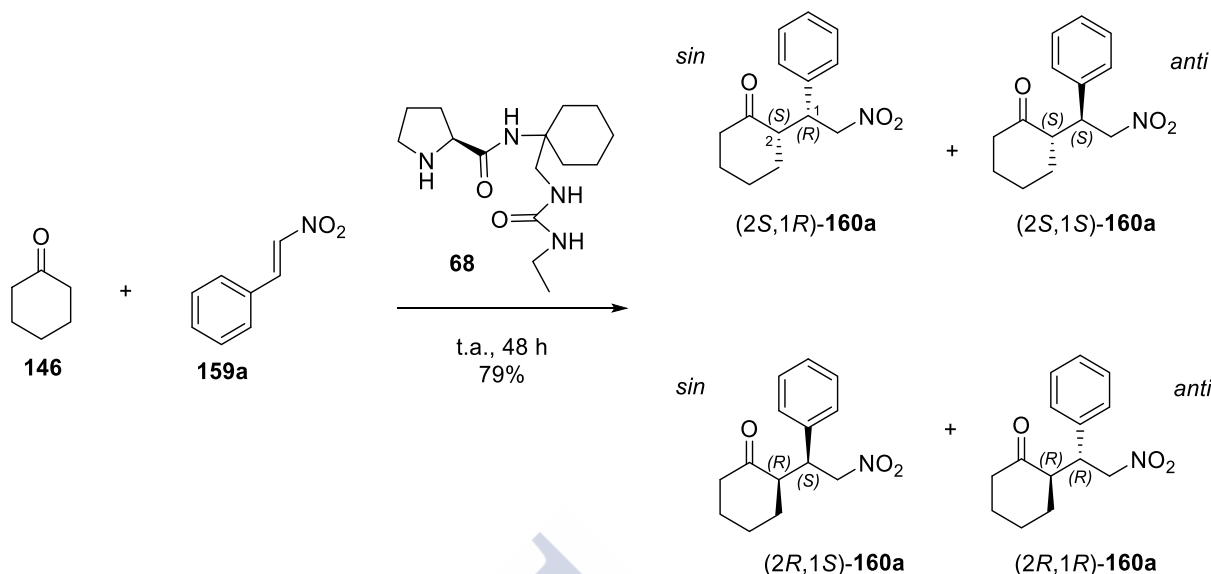
Figura 76. Cromatograma de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador pirrolidina)

El exceso diastereomérico pudo ser calculado adicionalmente a partir de las áreas de las señales de los cuatro estereoisómeros que aparecen en el cromatograma.

La relación diastereoisomérica obtenida en este caso fue de 6:1.

El valor de la relación diastereomérica calculado por las integrales de las señales en el experimento de RMN-<sup>1</sup>H (7:1) y por las áreas del experimento HPLC-UV (6:1) no coinciden. Por lo que, a partir de ahora, vamos a calcular la relación diastereomérica por HPLC-UV, una técnica más sensible para las proporciones de nuestra mezcla.

Continuando con nuestro plan de trabajo, cuando se ensayó nuestra reacción modelo con el primer catalizador, el compuesto **68**, en las condiciones descritas anteriormente, la reacción transcurrió con un rendimiento del 79%.



Esquema 53. Reacción de obtención de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **68**)

El estudio cromatográfico HPLC-masas de esta mezcla (columna Chiralpak-IF3, eluyente hexano/*i*PrOH 95:5 y flujo de 0.5 mL/min) proporcionó el cromatograma de la (Figura 77), lo que permitió establecer un valor 25:1 para la relación diastereomérica, así como un exceso enantiomérico del 40% para el aducto mayoritario (*sin*-**160a**) y de un 47% para el aducto minoritario (*anti*-**160a**).

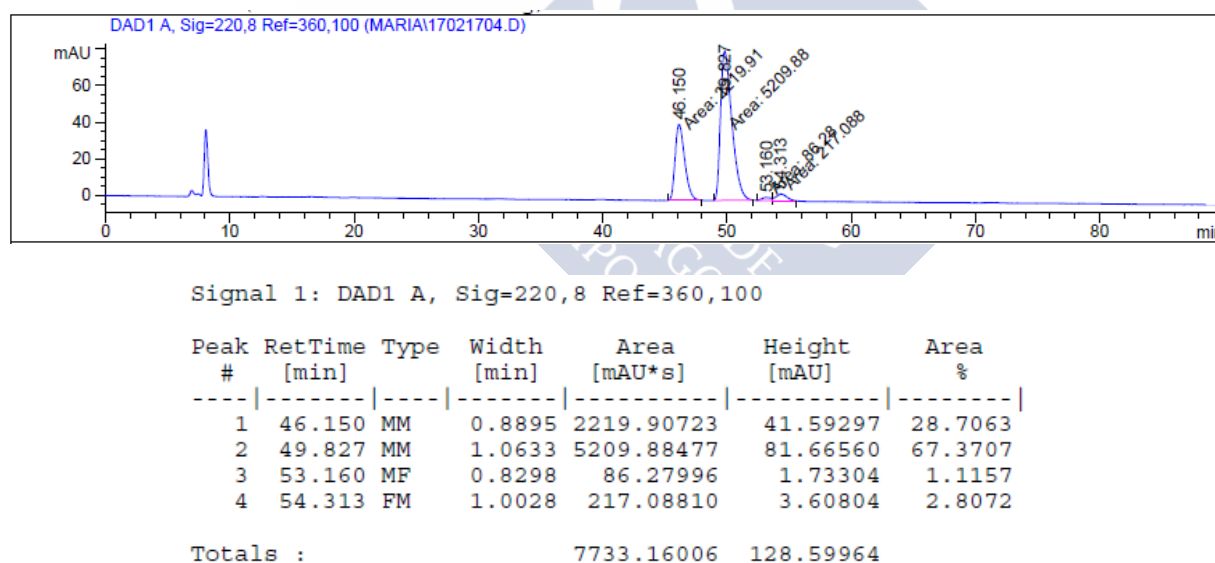
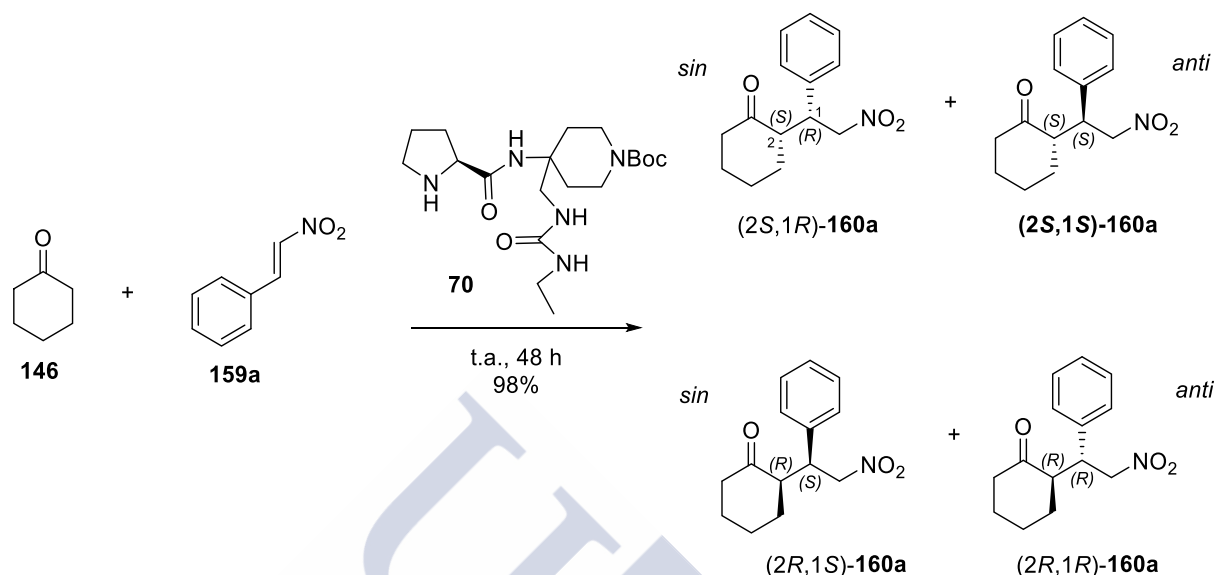


Figura 77. Cromatograma de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **68**)

La estereoquímica absoluta del enantiómero mayoritario obtenido [(2*S*,1*R*)-**160a**] se confirmó a partir del valor de la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros *sin* [-10.3° (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>)], comparándola con el valor absoluto de rotación óptica de dicho enantiómero mayoritario, cuyo valor bibliográfico es [-8.2° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]<sup>97</sup>.

<sup>97</sup> Yu, C.; Qiu, J.; Zheng, F.; Zhong, W. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 3298-3302.

Procediendo de manera similar, cuando se llevó a cabo la reacción de adición de Michael de ciclohexanona al  $\beta$ -nitroestireno con el segundo de nuestros catalizadores **70**, en las mismas condiciones, se obtuvo un rendimiento mejor (98%).



Esquema 54. Reacción de obtención de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **70**)

El cromatograma de esta mezcla de reacción, que aparece recogido en la (Figura 78), muestra que también en este caso el producto mayoritario obtenido fue el estereoisómero (2S,1R)-**160a**. Los valores de los parámetros de referencia resultaron ser ahora los siguientes: 87:1 para la relación diastereomérica, así como un exceso enantiomérico del 42% para el aducto mayoritario (*sin*-**160a**) y de un 28% para el aducto minoritario (*anti*-**160a**).

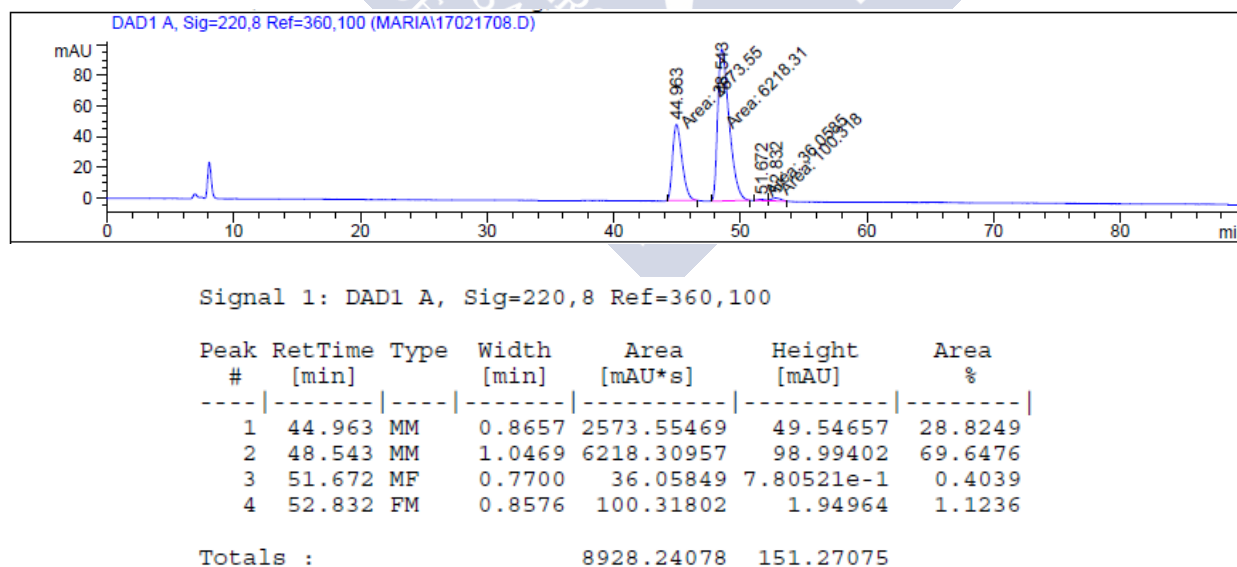


Figura 78. Cromatograma de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **70**)

De nuevo, el valor de la rotación óptica de la mezcla  $[-9.7^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )] permitió verificar que el compuesto mayoritario obtenido se correspondía con el (2S,1R)-**160a**.


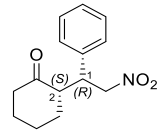
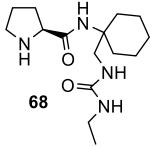
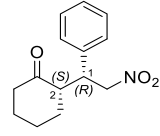
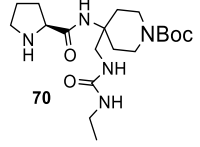
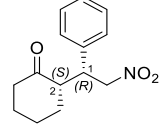
Catalizador	Rendimiento	e.e. mayo.	Relación diastereomérica <i>sin/anti</i>	Producto mayoritario	$[\alpha]_D^{25}$
 161	87%	0%	6:1	 (±)-(2S,1R)-160a	0
 68	79%	40%	25:1	 (2S,1R)-160a	-8.2
 70	98%	42%	87:1	 (2S,1R)-160a	-9.7

Tabla 12. Resumen de los resultados de la reacción de adición de Michael de ciclohexanona y *N*-nitroestireno catalizada por pirrolidina, compuesto **68** y compuesto **70**

Los datos relevantes obtenidos en los tres casos estudiados (pirrolidina, compuesto **68** y compuesto **70**), que aparecen indexados en la Tabla 12, ponen de manifiesto que nuestros catalizadores inducen un elevado exceso diastereomérico, sobretudo el compuesto **70**. Sin embargo, los excesos enantioméricos observados resultaron ser moderados.



## 4 CONCLUSIONS





- 1- Seven new, stated *N,N'*-dihexadecylcyclohexane-1,2-dicarboxamides have been prepared and their gelling properties for several solvents (pentane, 1,4-dioxane, toluene, ethyl ether, chloroform, ethyl acetate, tetrahydrofuran, dichloromethane, isopropanol, acetone, ethanol, methanol, acetonitrile and water) have been studied.
  - (1*R*,2*S*)-*N,N'*-Dihexadecylcyclohexane-1,2-dicarboxamide (**I**)
  - (1*R*,2*R*)-*N,N'*-Dihexadecylcyclohexane-1,2-dicarboxamide (**II**)
  - (3*aR*,4*S*,5*R*,7*R*,7*aR*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N,N'*-dihexadecyl-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,5-dicarboxamide (**III**)
  - (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N,N'*-dihexadecyl-3,4-dihydroxycyclohexane-1,2-dicarboxamide (**IV**)
  - (3*aR*,4*S*,5*S*,7*R*,7*aR*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-*N,N'*-dihexadecyl-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,5-dicarboxamide (**V**)
  - (3*aR*,4*S*,5*S*,7*R*,7*aS*)-*N,N'*-Dihexadecyl-7-hydroxy-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-4,5-dicarboxamide (**VI**)
  - (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N,N'*-Dihexadecyl-3,4,5-trihydroxycyclohexane-1,2-dicarboxamide (**VII**)
- 2- The gelling properties of unsubstituted bisamides **I** and **II** showed to be dependent on the *cis* and *trans* stereochemistry of their carboxamide moieties. Bisamide **I** showed to be a good organogelator for pentane and moderate for dioxane and toluene. Bisamide **II** showed to be a better organogelator than **I**: excellent for dioxane and toluene and very good for chloroform.
- 3- The gelling properties of polysubstituted bisamides **III-VII** were also dependent on the stereochemistry of the stereogenic center bearing the caboxamide subunit, but mainly on the protection of their hydroxy groups. Thus fully hydroxy protected bisamides **III** and **V** showed to be good organogelators for methanol and etanol. The fully unprotected hydroxy bisamide **VII** was not soluble in polar solvents and showed gelling properties in some non-polar solvents (chloroform, toluene). Bisamides **IV** and **VI**, with two protected and a free hydroxy groups, showed not relevant gelling properties.
- 4- A protocol for the synthesis of octahydro-1*H*-trihydroxylated isoindoles has been developed, which has allowed the preparation of two novel (-)-shikimic acid derivative compounds: (3*aR*,4*R*,5*S*,6*R*,7*aR*)-octahydro-1*H*-isoindole-4,5,6-triol trifluoroacetate and (3*aR*,4*R*,5*S*,6*R*,7*aS*)-octahydro-1*H*-isoindole-4,5,6-triol trifluoroacetate.
- 5- Three new  $\beta$ -turn inductors have been discovered.
  - I.- A tetrapeptide consisting of two (-)-shikimic acid derived 2-aminomethylcyclopentanecarboxylic acids ad two L-alanine units: (3*aR*,4*R*,5*S*,7*R*,7*aS*)-4-(((*S*)-2-acetamidopropanamido)methyl)-7-hydroxy-*N*-(((3*aR*,4*R*,5*R*,7*R*,7*aS*)-7-hydroxy-2,2-dimethyl-5-(((*S*)-1-(methylamino)-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)hexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methyl)-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide.
  - II.- A proline-urea hybrid incorporating 1-amino-1-aminomethylcyclohexane as a linker: (*S*)-*N*-benzyl-*N'*-(1-((3-ethylureido)methyl)cyclohexyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide.
  - III.- A proline-urea hybrid incorporating 1-amino-1-aminomethylpiperidine as a linker: *tert*-butyl (*S*)-4-(1-(benzylcarbonyl)pyrrolidine-2-carboxamido)-4-((3-ethylureido)methyl)piperidine-1-carboxylate.

**6-** Two new organocatalysts were prepared as potential candidates for asymmetric double induction reactions.

I.- A proline-urea hybrid, incorporating 1-amino-1-aminomethylcyclohexane as a linker: (*S*)-*N*-(1-((3-ethylureido)methyl)cyclohexyl)pyrrolidine-2-carboxamide.

II.- A proline-urea hybrid, incorporating 1-amino-1-aminomethylpiperidine as a linker: *tert*-butyl (*S*)-4-((3-ethylureido)methyl)-4-(pyrrolidine-2-carboxamido)piperidine-1-carboxylate.

Preliminary studies have shown that they have poor catalytic properties for the Michael addition of ketones to nitrostyrenes.





## 5 PARTE EXPERIMENTAL



## 5.1 TÉCNICAS EXPERIMENTALES

Las reacciones que se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte fueron realizadas en matraces previamente flameados y purgados repetidas veces bajo argón, utilizándose disolventes secos y reactivos comerciales. Aquellos casos en los que fue necesario algún tipo de purificación adicional, ésta se llevó a cabo mediante los procesos estándares descritos en la bibliografía<sup>98</sup> y que están especificados en cada caso.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian Mercury 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en  $\text{CDCl}_3$ , salvo que se especifique lo contrario. Se utilizó TMS como referencia interna y los desplazamientos químicos están dados en la escala  $\delta$  (ppm). Los espectros fueron procesados con el software MestRe Nova 8.1.4.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco P2000 usando una lámpara de Na (589 nm) y una cubeta de 1 cm. Los valores de concentración de la muestra se expresan en g/100 mL.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro VG Autospect 20-250 mediante inserción directa, usando la técnica de electrospray positivo.

Los experimentos de IR se realizaron en un espectrofotómetro MIDAC Prospect-IR con software Grams/386 cuando se utilizó como soporte KBr y en un FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two cuando la muestra se depositó directamente sobre un accesorio ATR de diamante.

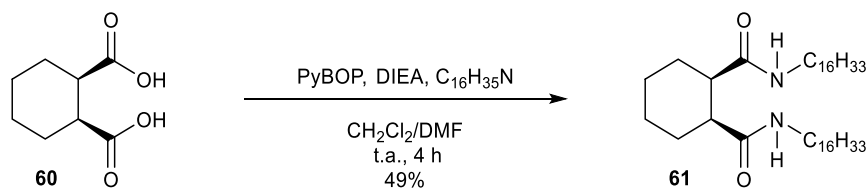
Los experimentos de HPLC se llevaron a cabo en un cromatógrafo Hitachi LaChrom Elite con detector UV-Vis.

Las cromatografías en columna se hicieron sobre gel de sílice 60 Merck 230-400 mesh (flash, 0.04-0.063) y las cc<sub>f</sub> se realizaron sobre cromatofolios de gel de sílice 60 GF<sub>254</sub> Merck. Como reveladores se utilizaron: una lámpara de UV-Vis (254 nm), disolución de ninhidrina (5% en MeOH), la mezcla Hanessian o la mezcla permanganato potásico/ácido fosfomolibdico.

Los filtrados sobre celita se llevaron a cabo utilizando Celita 545 Coarse Fluka.

<sup>98</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; "Purification of laboratory chemicals" **1988**, Pergamon Press, Oxford.

### 5.1.1 Síntesis de la (1*R*,2*S*)-*N,N'*-dihexadecilciclohexano-1,2-dicarboxamida (**61**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se preparó una disolución del diácido **60** (0.30 g, 1.74 mmol) y PyBOP (2.72 g, 5.22 mmol, 3.0 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) que se agitó bajo argón durante 15 min. Sobre esta disolución se añadió otra disolución de hexadecilamina (4.20 g, 17.40 mmol, 10 eq) y DIEA (1.7 mL, 9.76 mmol, 5.7 eq) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) y DMF seca (2.4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a t.a., tras las cuales se observó por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) la desaparición del diácido de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). Se eliminó la DMF a vacío y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (15 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico (3x10 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) para dar lugar a la (1*R*,2*S*)-*N,N'*-dihexadecilciclohexano-1,2-dicarboxamida (**61**) (0.53 g, 49%) como un sólido amorfo de color blanco.

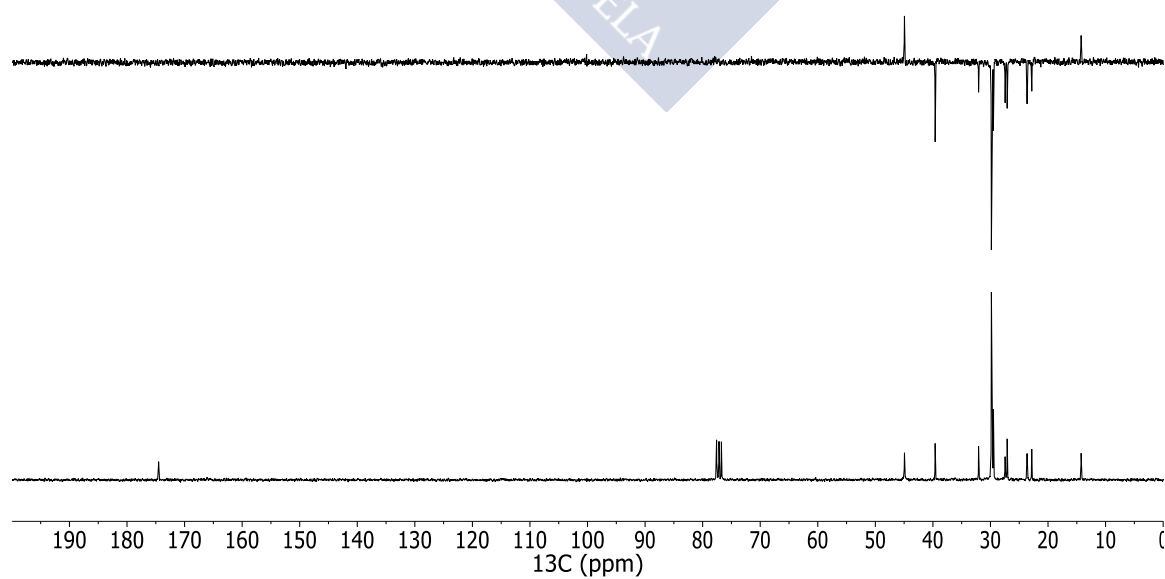
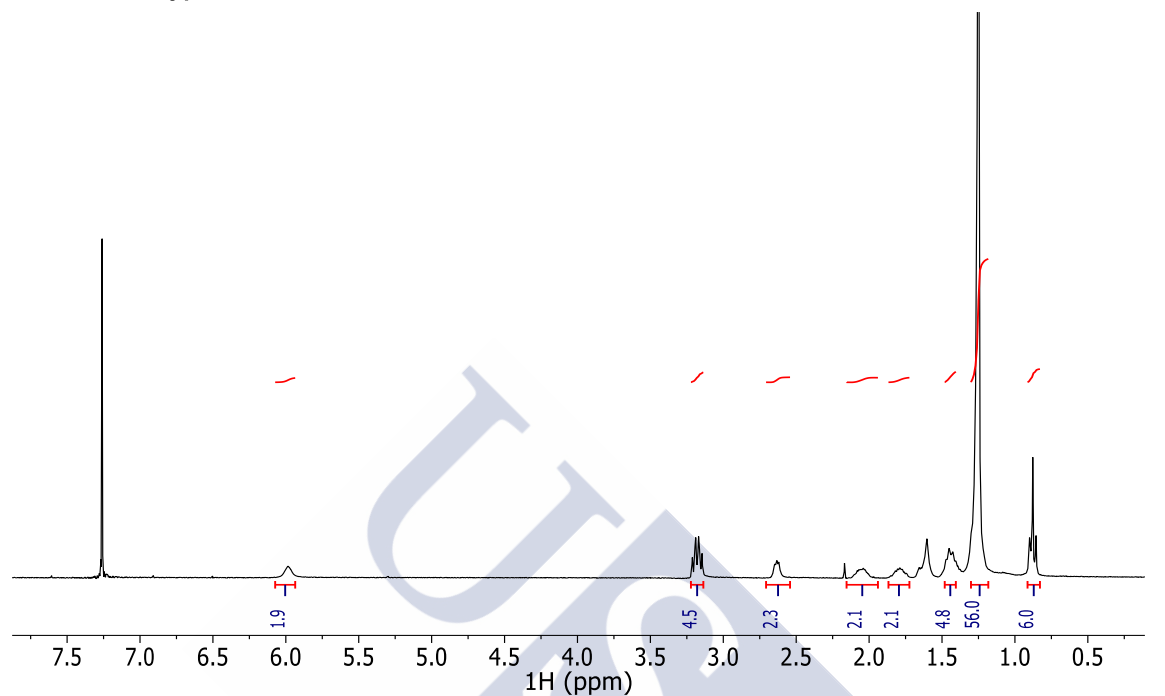
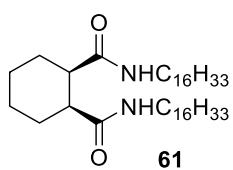
$[\alpha]_D^{20}$ : +0.4° (*c* 2.4, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm)**: 0.82-0.94 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 56H, 28xCH<sub>2</sub>), 1.43 (dt,  $J=10.6, 5.6$  Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.71-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.99-2.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58-2.68 (m, 2H, 2xCH), 3.18 (td,  $J=7.3, 5.7$  Hz, 4H, 2xN-CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 2H, NH).

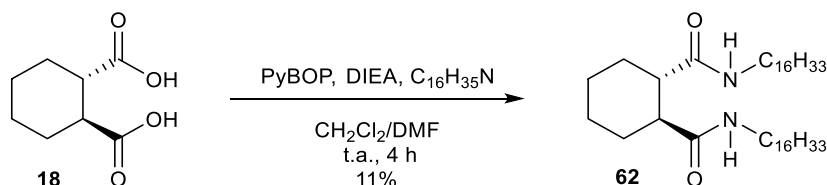
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm)**: 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 44.9 (CH), 174.5 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>)**: 3271 (a, NH), 1646 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>40</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 619.6136. Encontrado: 619.6141.



### 5.1.2 Síntesis de la (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dihexadecilciclohexano-1,2-dicarboxamida (**62**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se preparó una disolución del diácido **18** (0.03 g, 0.15 mmol) y PyBOP (0.24 g, 0.44 mmol, 3.0 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1 mL) que se agitó bajo argón durante 15 min. Sobre esta disolución se añadió otra disolución de hexadecilamina (0.35 g, 1.45 mmol, 13.0 eq) y DIEA (0.15 mL, 0.80 mmol, 5.7 eq) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1 mL) y DMF seca (0.2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a t.a., tras las cuales se observó por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) la desaparición del diácido de partida (*R*<sub>f</sub>=0.5) y la aparición de un producto de (*R*<sub>f</sub>=0.3). Se eliminó la DMF a vacío y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (10 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico (3x5 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y el sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) para dar lugar a la (1*S*,2*S*)-*N,N'*-dihexadecilciclohexano-1,2-dicarboxamida (**62**) (0.01 g, 11%) como un sólido amorfo de color blanco.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -9.9° (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

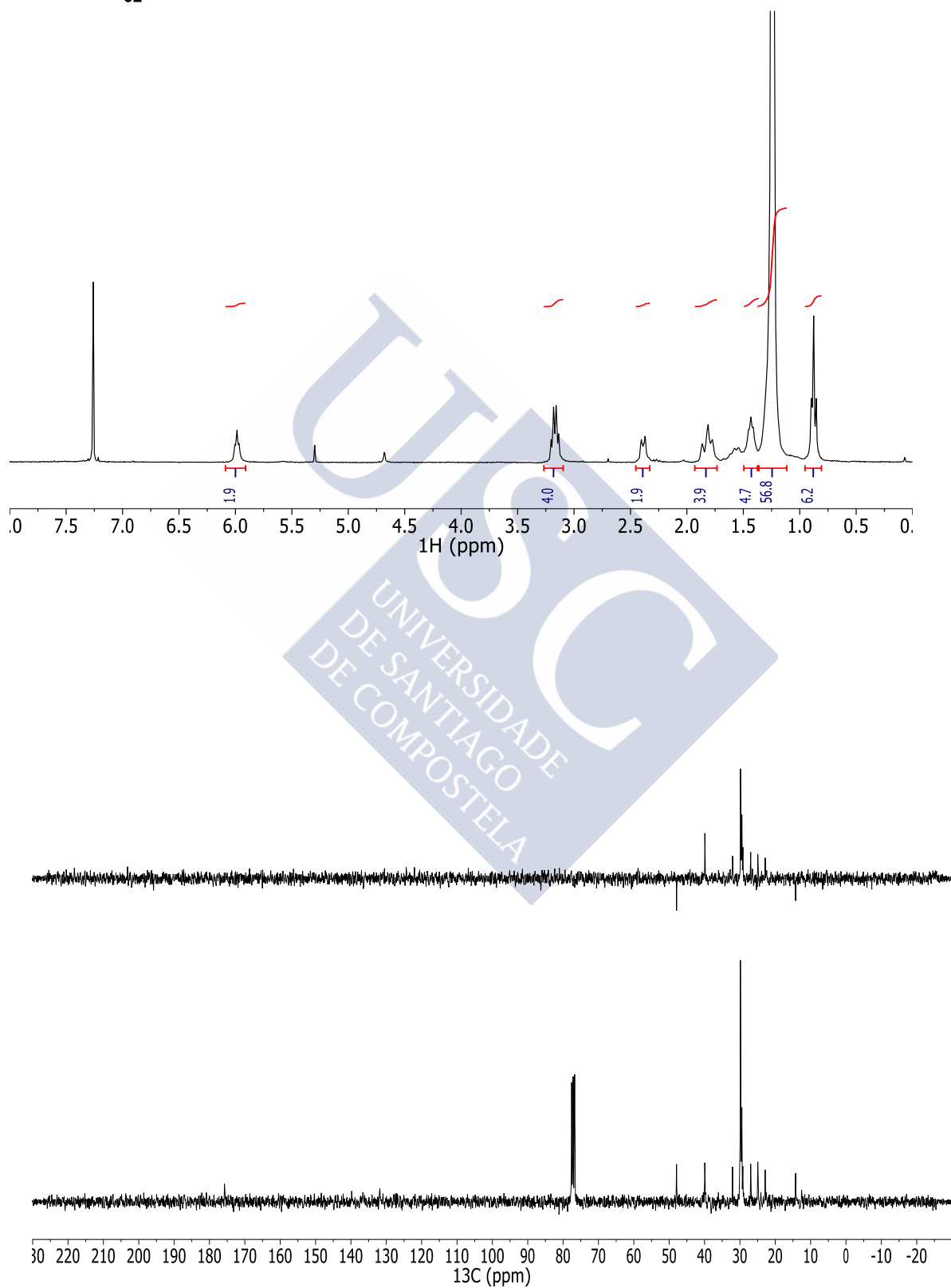
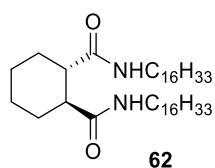
**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 0.88 (t, *J*=6.6 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 56H, 28xCH<sub>2</sub>), 1.43 (t, *J*=6.9 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.82 (dd, *J*=16.0, 11.8 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.32-2.47 (m, 2H, 2xCH), 3.17 (q, *J*=6.7 Hz, 4H, 2xN-CH<sub>2</sub>), 5.99 (t, *J*=5.7 Hz, 2H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** 14.3 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 174.5 (C=O).

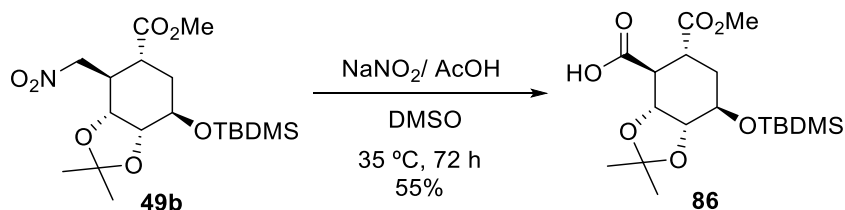
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3301 (a, NH), 1644 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>40</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 619.6136. Encontrado: 619.6141.





### 5.1.3 Síntesis del ácido (3aR,4S,5R,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(metoxicarbonil)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d][1,3]dioxolo-4-carboxílico (**86**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución del nitroéster **49b** (50 mg, 0.12 mmol) en DMSO seco (1 mL) y sobre ella se añadió nitrito sódico (26 mg, 0.37 mmol, 3.1 eq) y ácido acético glacial (71  $\mu$ L, 1.24 mmol, 10.3 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón a 35  $^\circ$ C durante 72 h, al cabo de la cuales se observó por ccf ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). Se añadieron entonces 15 mL de agua, resina Dowex-50 activada hasta pH=3 y se continuó la agitación a t.a. durante 15 min. La reacción se añadió sobre agua (20 mL) y se extrajo con éter etílico (3x10 mL), los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y el aceite obtenido se sometió a cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) para dar lugar al ácido (3aR,4S,5R,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-(metoxicarbonil)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d][1,3]dioxolo-4-carboxílico (**86**) (30 mg, 55%) como un aceite transparente.

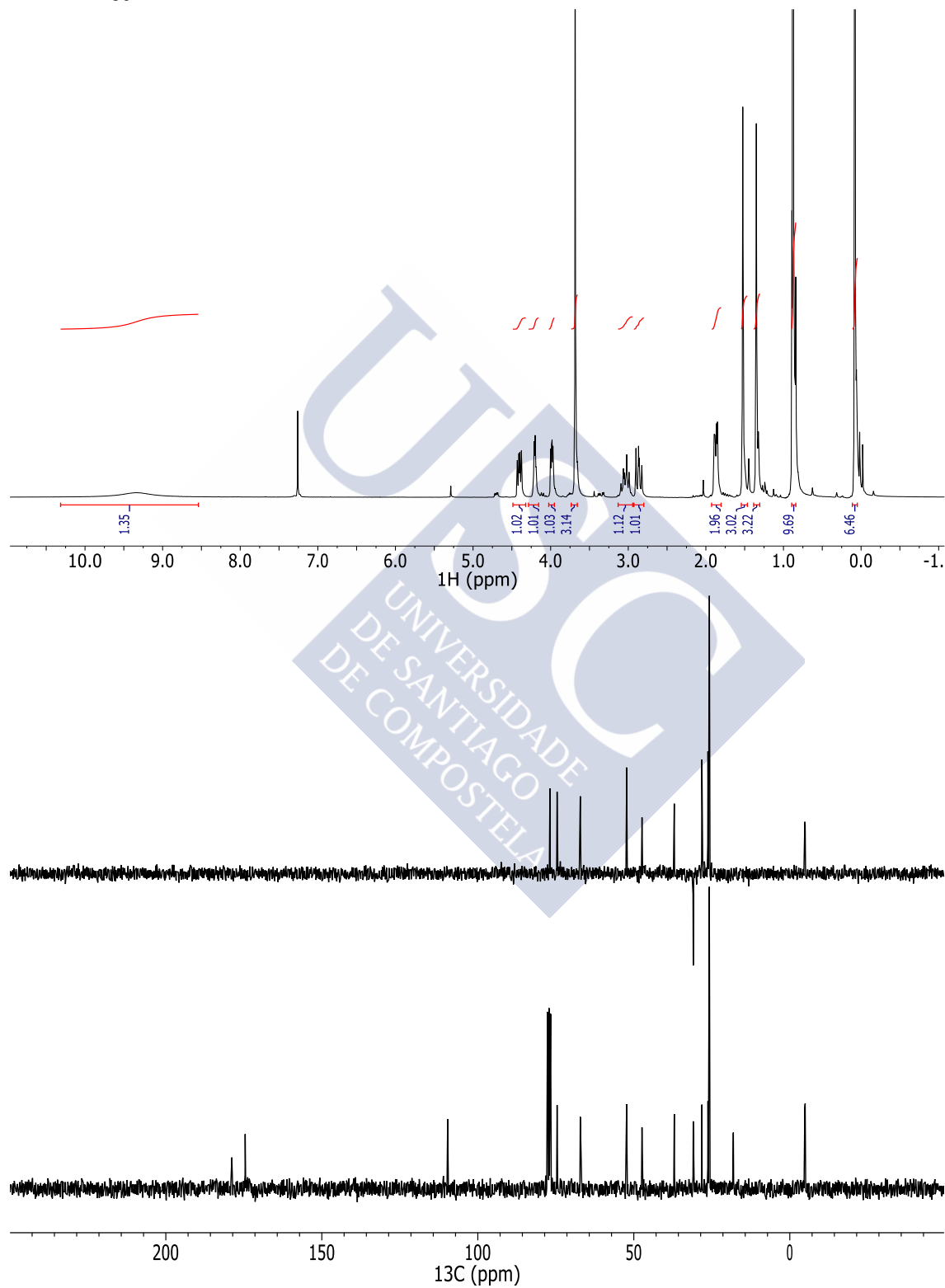
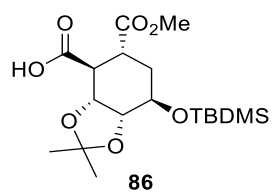
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +4.1 $^\circ$  ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 0.08 (sa, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 0.88 (sa, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.85-1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86 (dd,  $J=10.7, 8.2$  Hz, 1H, CH), 2.94-3.13 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (dd,  $J=5.0, 2.9$  Hz, 1H, CH), 4.21 (q,  $J=3.2$  Hz, 1H, CH), 4.40 (dd,  $J=5.0, 8.3$  Hz, 1H, CH), 9.32 (sa, 1H, OH).

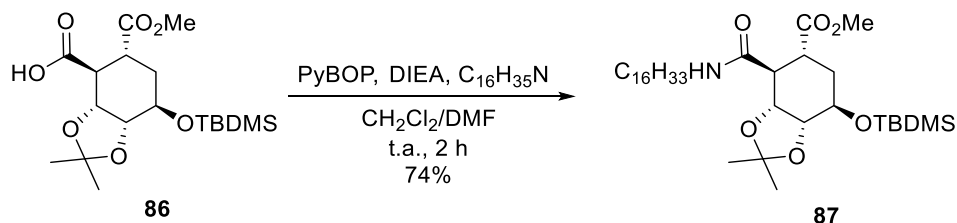
**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm): -4.9 ( $\text{CH}_3$ ), -4.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 (C), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (CH), 47.4 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 67.1 (CH), 74.6 (CH), 76.9 (CH), 109.7 (C), 174.6 (C=O), 178.9 (C=O).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375 (a, OH), 1735 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_7\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 411.1815. Encontrado: 411.1809.



#### 5.1.4 Síntesis del (3aR,4S,5S,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(hexadecilcarbamoil)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d][1,3]dioxolo-5-carboxilato de metilo (**87**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se preparó una disolución del ácido **86** (50 mg, 0.13 mmol) y PyBOP (101 mg, 0.19 mmol, 1.5 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.8 mL) que se agitó bajo argón a t.a durante 15 minutos. Sobre esta disolución se añadió otra disolución de hexadecilamina (155 mg, 0.64 mmol, 5.0 eq) y DIEA (0.14 mL, 0.80 mmol, 6.2 eq) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.8 mL) y DMF seca (0.4 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a t.a. Al cabo de este tiempo se observó por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) la desaparición del producto de partida (*R*<sub>f</sub>=0.3) y la aparición de un producto de reacción (*R*<sub>f</sub>=0.7). A continuación se eliminó la DMF a vacío y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt (8 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico (3x5 mL) y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x5 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron a sequedad y el residuo sólido obtenido se sometió a cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) para dar lugar al (3aR,4S,5S,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(hexadecilcarbamoil)-2,2-dimetilhexahidrobenzo[d][1,3]dioxolo-5-carboxilato de metilo (**87**) (58.4 mg, 74%) como un aceite transparente.

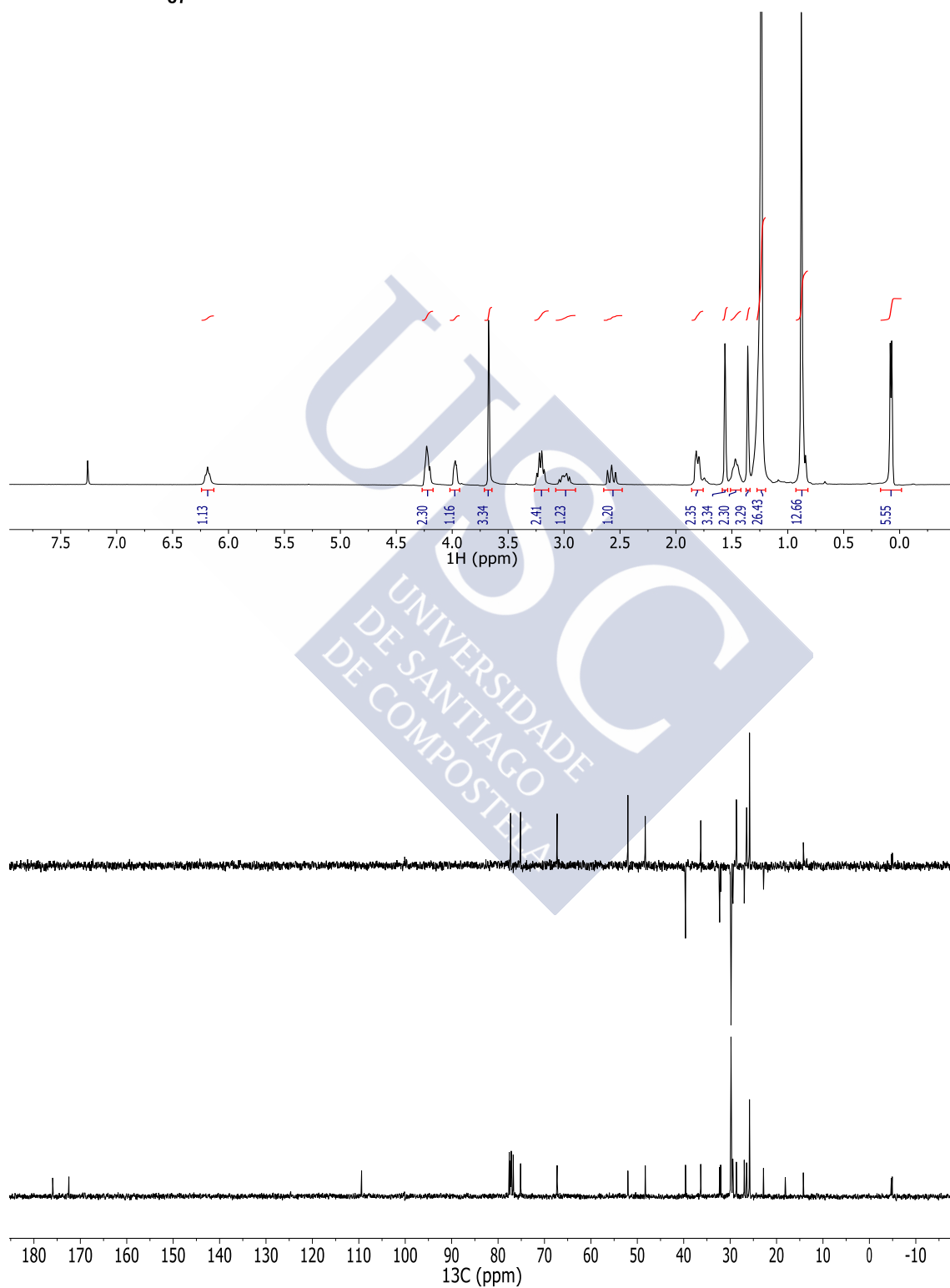
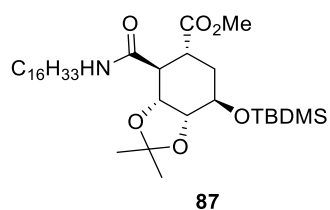
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +48.3° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.89 (m, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>), 1.24-1.29 (m, 26H, 13xCH<sub>2</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.77-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58 (dd, *J*=11.9, 9.8 Hz, 1H, CH), 3.00 (ddd, *J*=12.4, 8.9, 6.7 Hz, 1H, CH), 3.21 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (dd, *J*=4.9, 2.6 Hz, 1H, CH), 4.20-4.25 (m, 2H, 2xCH), 6.19 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, NH).

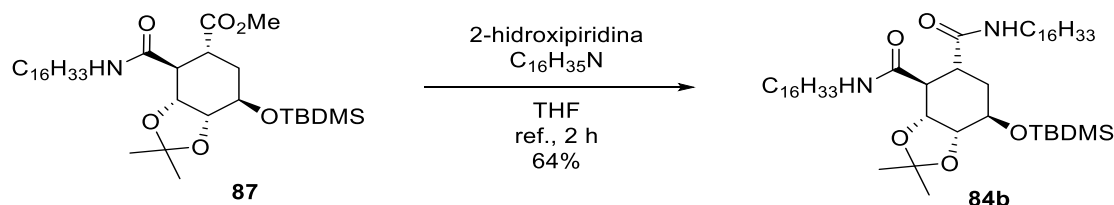
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** -4.9 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 67.3 (CH), 75.1 (CH), 77.3 (CH), 109.4 (C), 172.5 (C=O), 176.0 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3322 (a, NH), 1740 (f, C=O), 1652 (f, C=O).

**EMAR (ESI+):** calculado para C<sub>34</sub>H<sub>66</sub>NO<sub>6</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 612.4659. Encontrado: 612.4654.



### 5.1.5 Síntesis de la (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-2,2-dimetilhexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxol-4,5-dicarboxamida (**84b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió la carboxamida **87** (0.50 g, 0.82 mmol) en THF seco (10.2 mL) y sobre esta disolución se añadió 2-hidroxipiridina (0.50 g, 0.49 mmol, 0.6 eq) y hexadecilamina (2.17 g, 8.99 mmol, 11.0 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón a reflujo durante 2 h, tras las cuales se observó por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) la desaparición del producto de partida (*R*<sub>F</sub>=0.5) y la aparición de un producto de reacción (*R*<sub>F</sub>=0.3). La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El crudo obtenido se suspendió en agua (25 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido amorfo que se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) para dar lugar a la (3a*R*,4*S*,5*R*,7*R*,7a*R*)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-2,2-dimetilhexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxol-4,5-dicarboxamida (**84b**) (430 mg, 64%) como un sólido blanco amorfo.

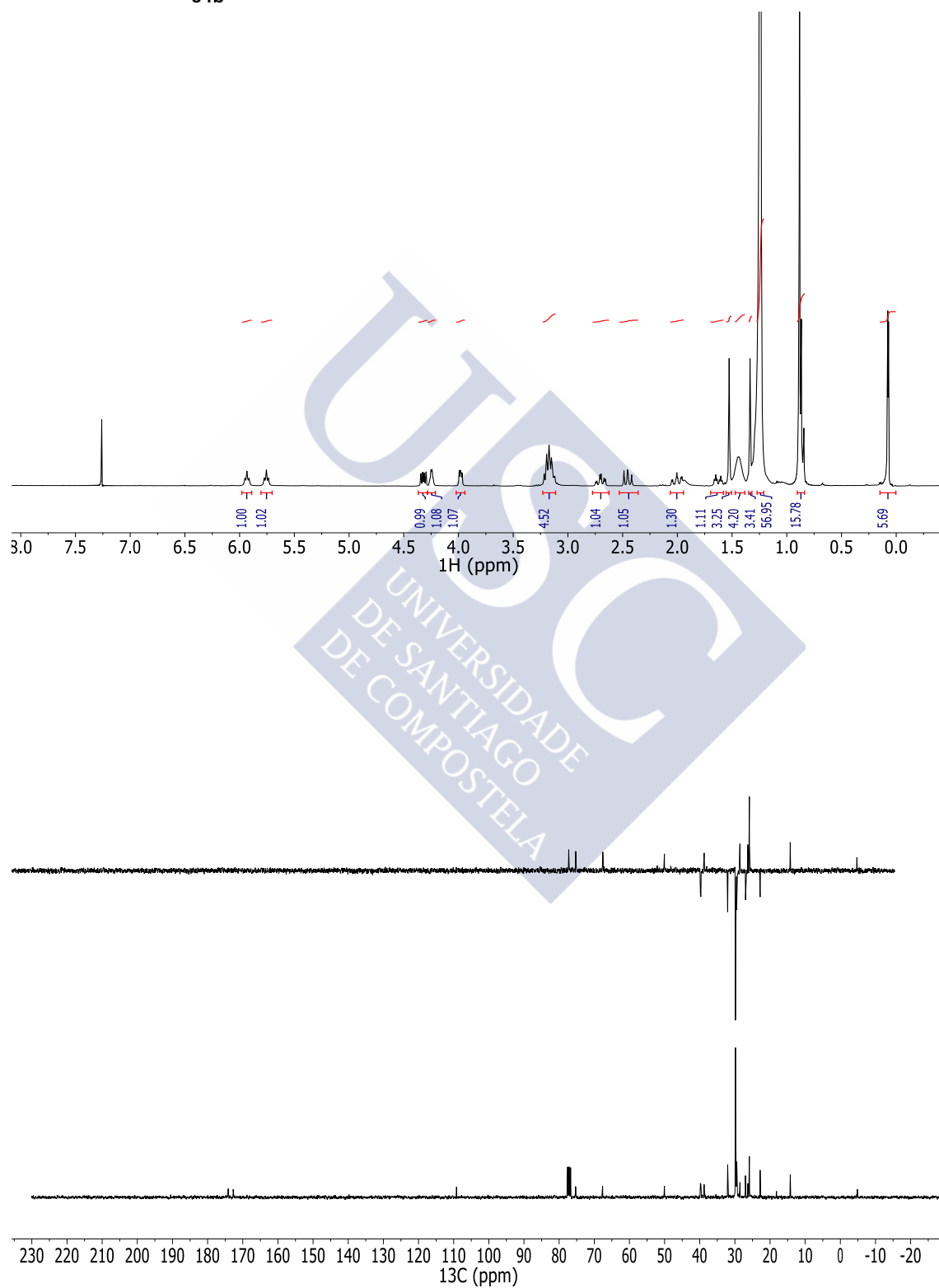
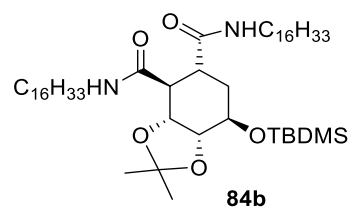
$[\alpha]_D^{20} = +31.0^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.89 (m, 15H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+2xCH<sub>3</sub>), 1.24 (sa, 52H, 26xCH<sub>2</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41-1.47 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (dt, *J*=14.0, 3.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (ddd, *J*=14.1, 11.3, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (dd, *J*=11.7, 9.3 Hz, 1H, CH), 2.70 (td, *J*=11.5, 3.5 Hz, 1H, CH), 3.15-3.19 (m, 4H, 2xN-CH<sub>2</sub>), 3.98 (dd, *J*=5.2, 2.9 Hz, 1H, CH), 4.25 (q, *J*=3.0 Hz, 1H, CH), 4.32 (dd, *J*=9.3, 5.1 Hz, 1H, CH), 5.76 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, NH), 5.93 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NH).

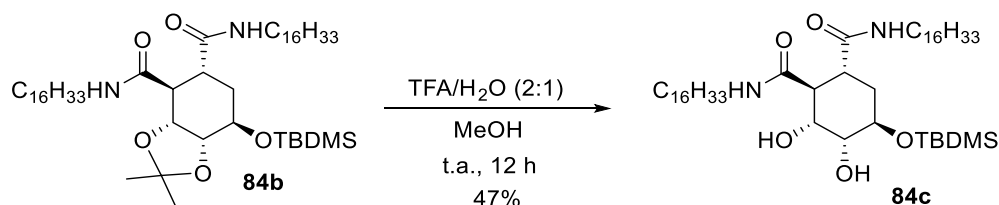
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** -4.8 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 67.6 (CH), 75.6 (CH), 77.3 (CH), 109.2 (C), 172.7 (C=O), 174.1 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3311 (a, NH), 1653 (f, C=O).

**EMAR (ESI+):** calculado para C<sub>49</sub>H<sub>97</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 821.7167. Encontrado: 821.7169.



### 5.1.6 Síntesis de la (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-3,4-dihidroxiciclohexano-1,2-dicarboxamida (**84c**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución de **84b** (0.80 g, 0.09 mmol) en MeOH (3.7 mL) y sobre ella se añadieron H<sub>2</sub>O (3.7 mL) y TFA (7.4 mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 h, tras la cuales se observó por ccfc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f=0.0$ ). El disolvente se evaporó a sequedad, coevaporando con tolueno (3x5 mL) y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10) para dar lugar a la (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-3,4-dihidroxiciclohexano-1,2-dicarboxamida (**84c**) (350 mg, 47%) como un sólido amorfo de color amarillo.

$[\alpha]_D^{20}$ : +7.0° ( $c$  1.7, CHCl<sub>3</sub>).

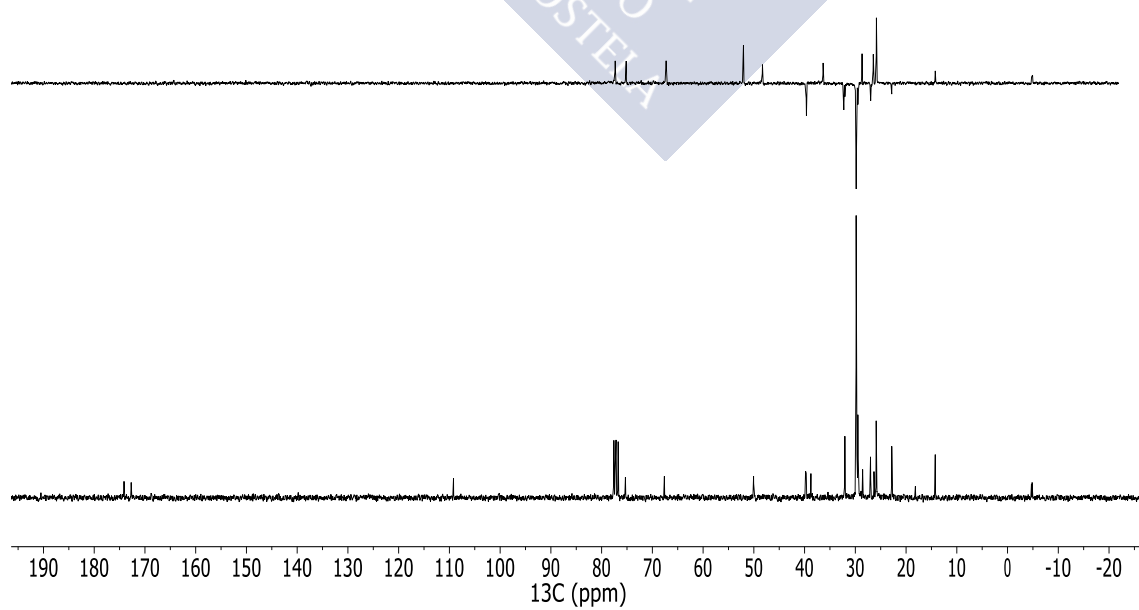
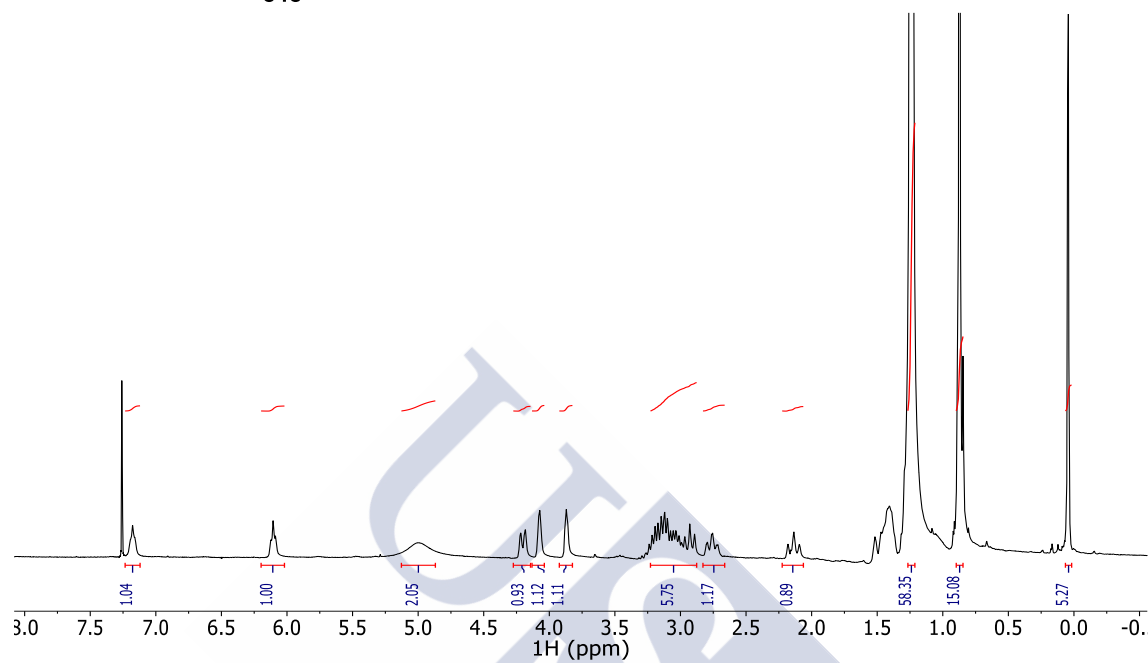
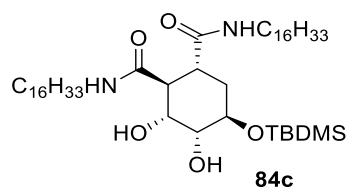
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85-0.89 (m, 15H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+2xCH<sub>3</sub>), 1.17-1.52 (m, 56H, 28xCH<sub>2</sub>), 2.14 (t,  $J=13.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.71-2.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.89-3.26 (m, 6H, 2xCH+2xN-CH<sub>2</sub>), 3.87 (t,  $J=3.3$  Hz, 1H, CH), 4.08 (q,  $J=2.8$  Hz, 1H, CH), 4.20 (dd,  $J=10.5, 2.8$  Hz, 1H, CH), 5.00 (sa, 2H, 2xOH), 6.11 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H, NH), 7.18 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): -4.8 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH), 48.2 (CH), 69.5 (CH), 70.3 (CH), 72.5 (CH), 173.1 (C=O), 174.5 (C=O).

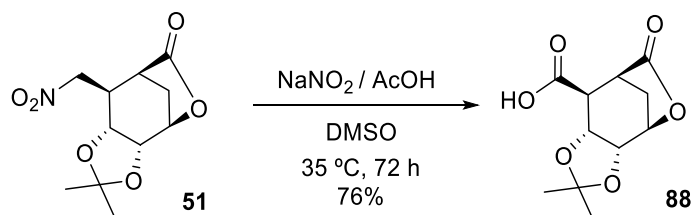
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3297 (a, NH), 1645 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>46</sub>H<sub>93</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 781.6854. Encontrado: 781.6855.





### 5.1.7 Síntesis del ácido (3a*S*,4*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-2,2-dimetil-6-oxohexahidro-4,7-metano[1,3]dioxol[4,5-*c*]oxepin-8-carboxílico (**88**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución de la lactona **51** (0.60 g, 2.33 mmol) en DMSO seco (7 mL) y sobre ella se añadieron nitrito sódico (0.48 g, 7.00 mmol, 3.0 eq) y ácido acético glacial (1.33 mL, 23.30 mmol, 10.0 eq). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón a 35 °C durante 72 h, tras las cuales se añadieron 25 mL de una disolución de HCl acuoso 3M y se mantuvo la agitación a t.a. durante 15 min. Se observó entonces por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.5$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). A continuación, se añadieron 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y la mezcla resultante se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, obteniéndose un aceite que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) para dar el ácido (3a*S*,4*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-2,2-dimetil-6-oxohexahidro-4,7-metano[1,3] dioxolo[4,5-*c*]oxepin-8-carboxílico (**88**) (0.43 g, 76%) como un aceite amarillo.

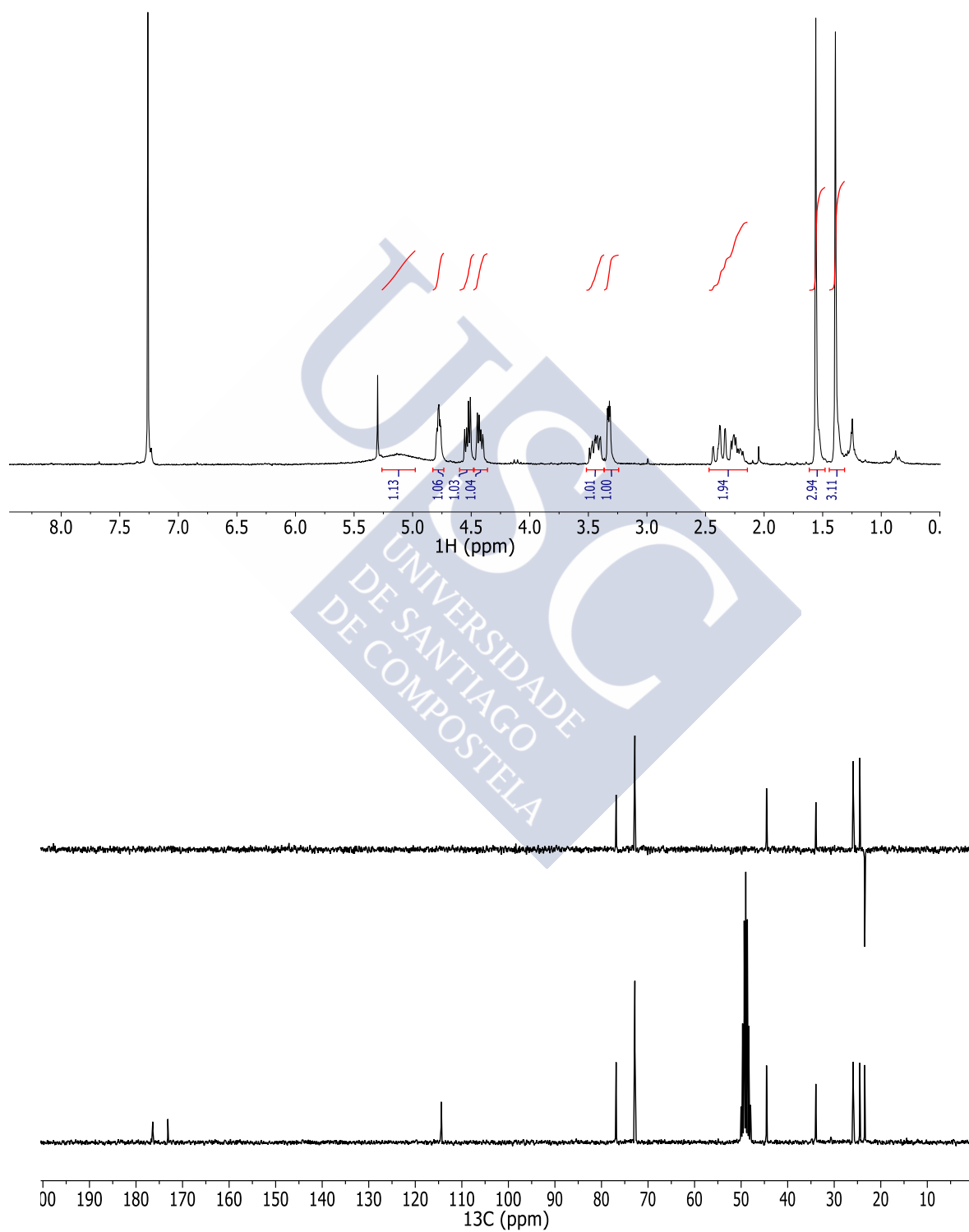
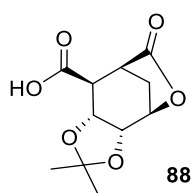
$[\alpha]_D^{20}$ :  $-5.8^\circ$  ( $c$  2.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18-2.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (dd,  $J=1.9, 4.2$  Hz, 1H, CH), 3.40-3.49 (m, 1H, CH), 4.43 (dd,  $J=4.0, 7.7$  Hz, 1H, CH), 4.53 (dd,  $J=4.2, 7.9$  Hz, 1H, CH), 4.78 (dt,  $J=1.5, 3.9$ , 1H, CH), 5.13 (sa, 1H, OH).

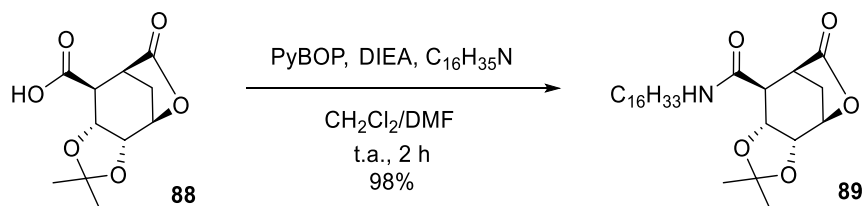
**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz, , ppm): 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 34.0 (CH), 44.6 (CH), 72.8 (CH), 76.9 (CH), 114.4 (C), 173.2 (C=O), 176.4 (C=O).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3452 (a, OH), 1766 (f, C=O), 1701 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 265.0688. Encontrado: 265.0684.



### 5.1.8 Síntesis de la (3a*S*,4*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-*N*-hexadecil-2,2-dimetil-6-oxohexahidro-4,7-metano[1,3]dioxol[4,5-*c*]oxepin-8-carboxamida (**89**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se preparó una disolución del ácido **88** (0.04 g, 0.10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.4 mL). Sobre ella se añadieron PyBOP (0.80 g, 0.15 mmol, 1.5 eq) y DIEA (0.11 mL, 0.63 mmol, 6.3 eq) y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de argón durante 15 minutos a t.a. Se añadió entonces una disolución de hexadecilamina (0.12 g, 0.52 mmol, 5.2 eq) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1.4 mL) y DMF seca (0.5 mL) y se mantuvo la agitación durante 2 h. Al cabo de este tiempo se observó por ccfc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1) la desaparición del producto de partida (*R*<sub>f</sub>=0.1) y la aparición de un producto de reacción (*R*<sub>f</sub>=0.4). La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de ácido cítrico (3x5 mL), con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x5 mL) y con H<sub>2</sub>O (10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1) para dar lugar a la (3a*S*,4*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-*N*-hexadecil-2,2-dimetil-6-oxohexahidro-4,7-metano[1,3]dioxolo[4,5-*c*]oxepin-8-carboxamida (**89**) (0.05 g, 98%) como un aceite amarillo.

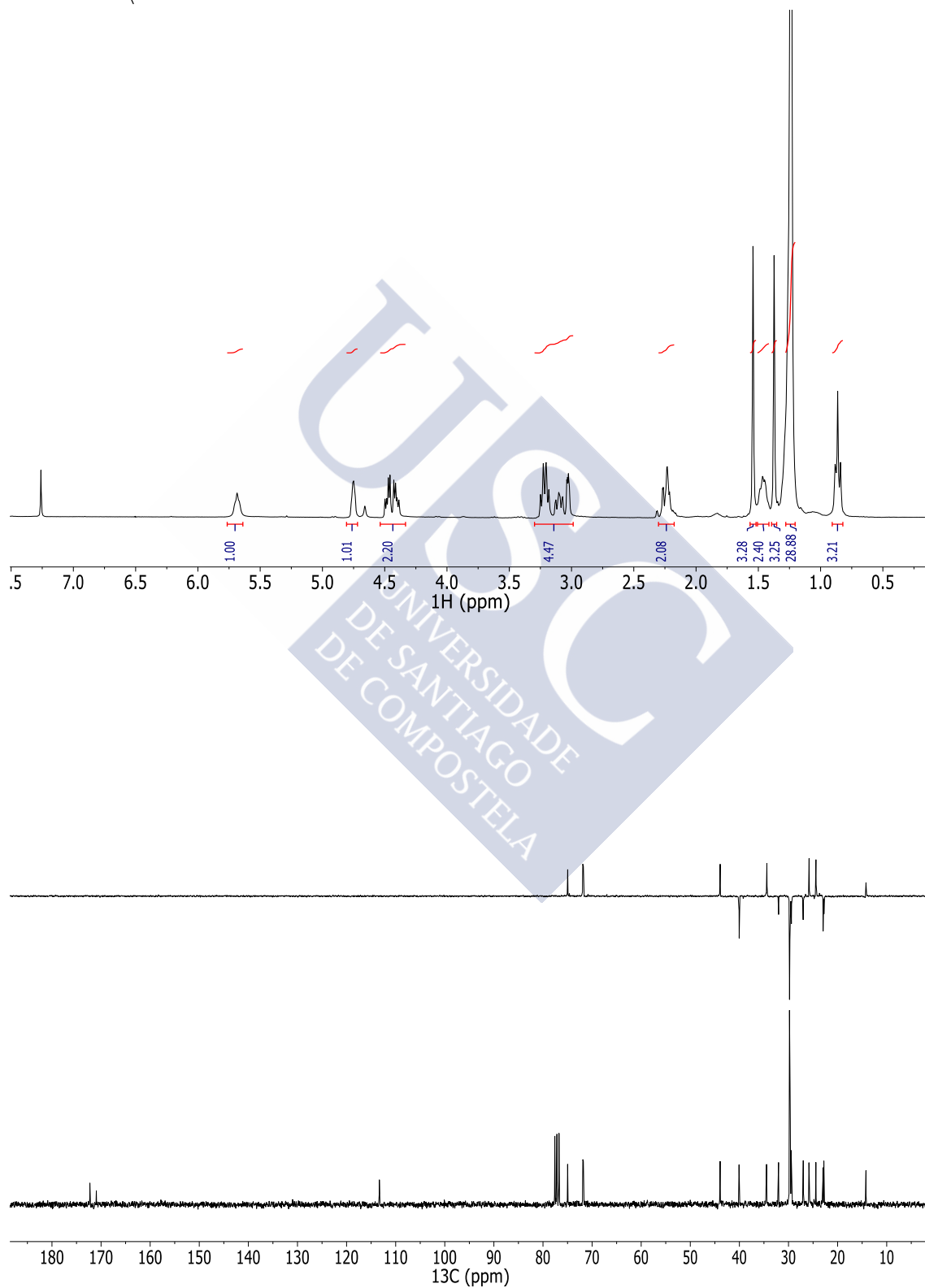
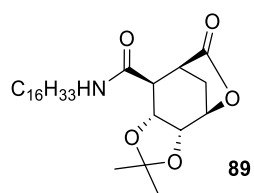
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +15.2° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 0.86 (t, *J*=6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22-1.29 (m, 26H, 13xCH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41-1.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21-2.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (dd, *J*=3.9, 1.8 Hz, 1H, CH), 3.10 (ddd, *J*=9.9, 6.6, 2.0 Hz, 1H, CH), 3.22 (q, *J*=6.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.41 (dd, *J*=8.0, 4.2 Hz, 1H, CH), 4.48 (dd, *J*=8.0, 4.1 Hz, 1H, CH), 4.75 (td, *J*=3.9, 1.9 Hz, 1H, CH), 5.69 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NH).

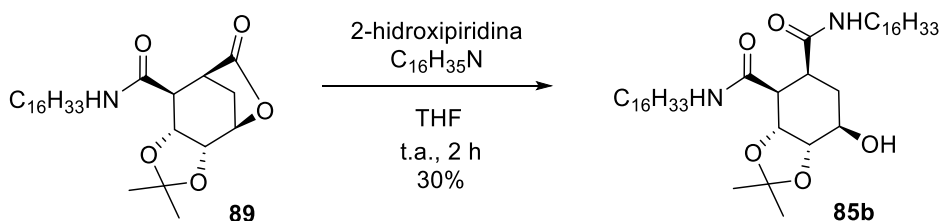
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** 14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 43.9 (CH), 71.8 (CH), 71.9 (CH), 75.0 (CH), 113.3 (C), 171.0 (C=O), 172.3 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3259 (a, NH), 1766 (f, C=O), 1645 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 466.3527. Encontrado: 466.3537.



### 5.1.9 Síntesis de la (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*S*)-*N,N'*-dihexadecil-7-hidroxi-2,2-dimetilhexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxol-4,5-dicarboxamida (**85b**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió la carboxamida **89** (47 mg, 0.10 mmol) en THF seco (1 mL). Sobre esta disolución se añadieron 2-hidroxipiridina (5.8 mg, 0.06 mmol, 0.6 eq) y hexadecilamina (268 mg, 1.10 mmol, 11.0 eq) y la mezcla resultante se agitó bajo argón durante 2 h a t.a. Al cabo de este tiempo se observó por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  19:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). La mezcla de reacción se concentró a sequedad obteniéndose un sólido amorfo que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3) para dar (3a*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*, 7a*S*) - *N,N'*-dihexadecil-7-hidroxi-2,2-dimetilhexahidrobenczo [*d*] [1,3] dioxol-4,5-dicarboxamida (**85b**) (21.2 mg, 30%) como un sólido amorfo de color blanco.

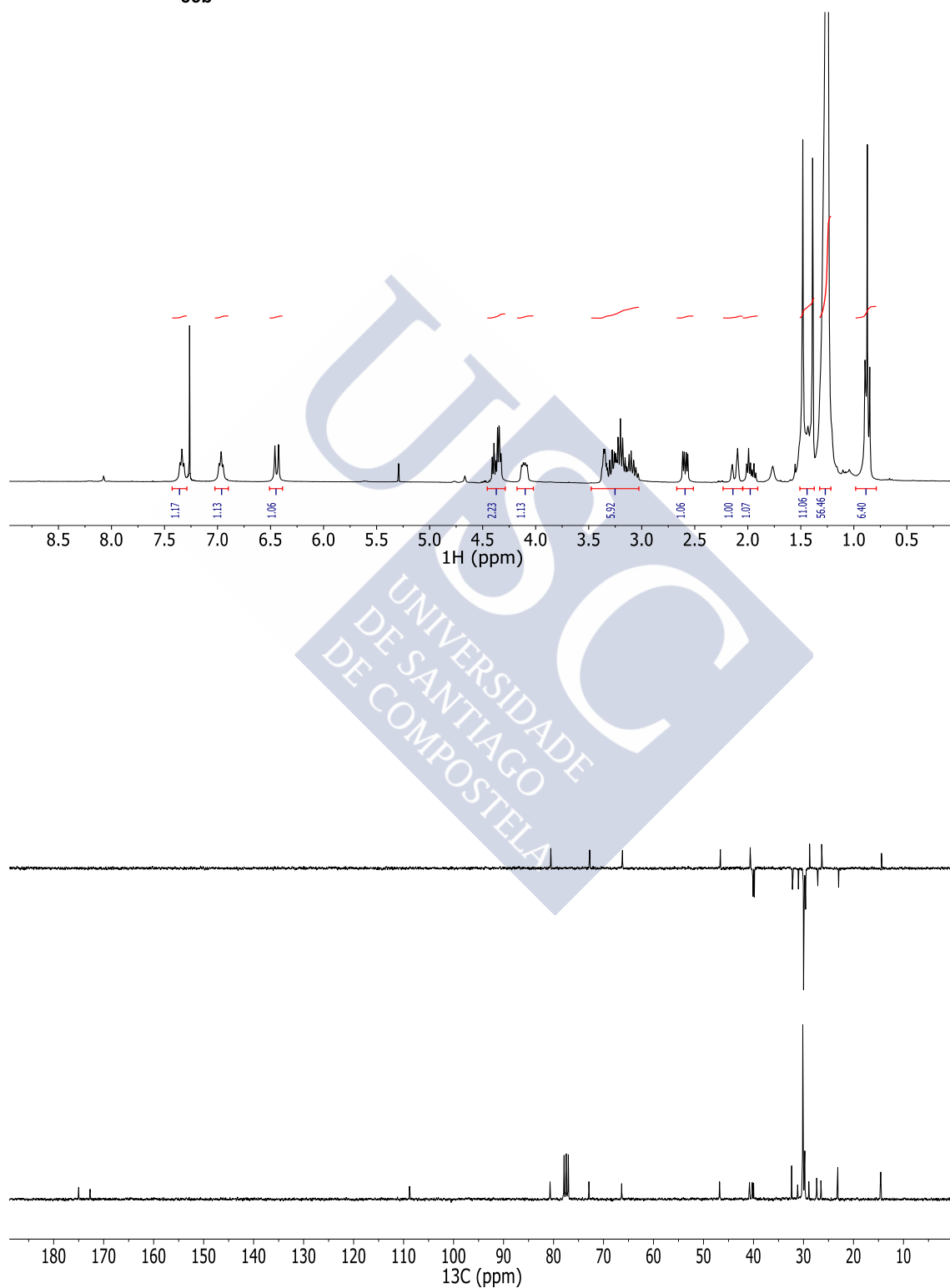
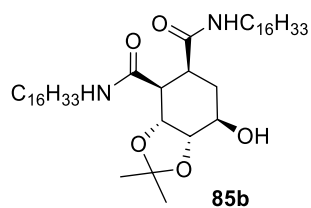
$[\alpha]_D^{20}$ : +51.3° (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):** 0.85-0.89 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.24-1.31 (m, 52H, 26x $\text{CH}_2$ ), 1.38-1.51 (m, 10H, 2x $\text{CH}_3$  + 2x $\text{CH}_2$ ), 1.96 (dt,  $J=15.1$ , 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 (dt,  $J=15.1$ , 2.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 (dd,  $J=10.1$ , 4.3 Hz, 1H, CH), 3.03-3.37 (m, 5H, CH+2xN- $\text{CH}_2$ ), 4.08-4.13 (m, 1H, CH), 4.33-4.41 (m, 2H, 2xCH), 6.44 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H, OH), 6.96 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H, NH), 7.33 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H, NH).

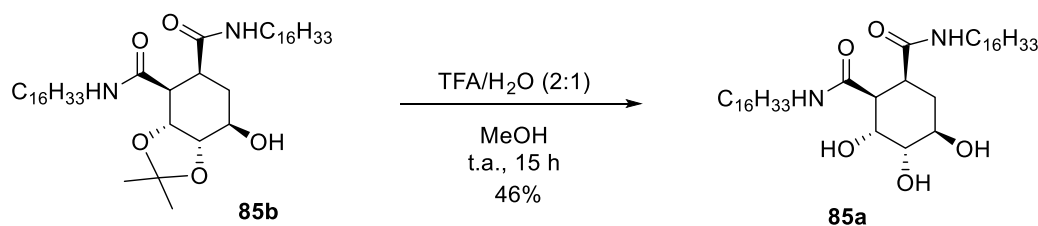
**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):** 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 (CH), 46.5 (CH), 66.1 (CH), 72.6 (CH), 80.4 (CH), 108.5 (C), 172.4 (C=O), 174.7 (C=O).

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3327 (a, NH y OH), 1652 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{83}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 707.6297. Encontrado: 707.6291.



### 5.1.10 Síntesis de la (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N,N'*-dihexadecil-3,4,5-trihidroxiciclohexano-1,2-dicarboxamida (**85a**)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se preparó una disolución de la bisamida **85b** (0.30 g, 0.42 mmol) en 10 ml de MeOH. Se añadió sobre ella una mezcla TFA/H<sub>2</sub>O 2:1 (27.0 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 h, tras las cuales se observó por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*=0.2) y la aparición de un producto de reacción (*R<sub>f</sub>*=0.0). La mezcla de reacción se concentró a sequedad, coevaporando con tolueno (3x10 mL) y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 93:7) para dar lugar a la (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N,N'*-dihexadecil-3,4,5-trihidroxiciclohexano-1,2-dicarboxamida (**85a**) (130 mg, 46%) como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ : -27.3° (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>).

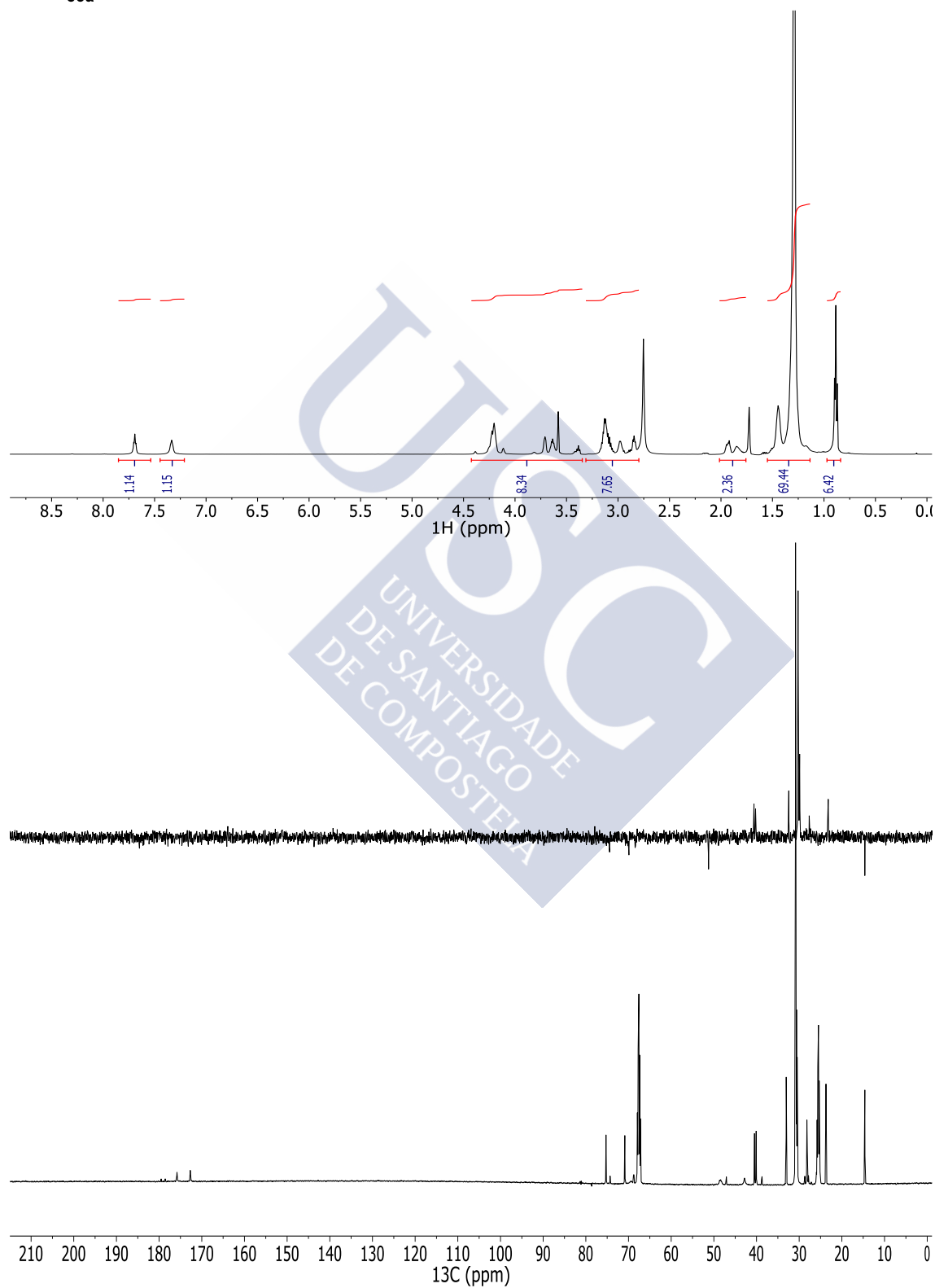
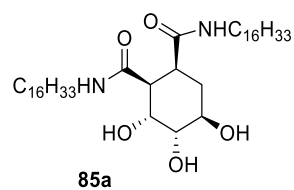
**RMN-<sup>1</sup>H (THF-d<sub>8</sub>, 400 MHz, ppm)**: (conformación mayoritaria) 0.88 (t, *J*=6.6 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 56H, 28xCH<sub>2</sub>), 1.79-1.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.83-3.17 (m, 6H, 2xN-CH<sub>2</sub> + 2xCH), 3.34-4.39 (m, 6H, 3xCH+3xOH), 7.33 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, NH), 7.69 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C (THF-d<sub>8</sub>, 101 MHz, ppm)**: (conformación mayoritaria) 14.6 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH), 46.4 (CH), 68.5 (CH), 70.9 (CH), 75.3 (CH), 172.7 (C=O), 175.8 (C=O).

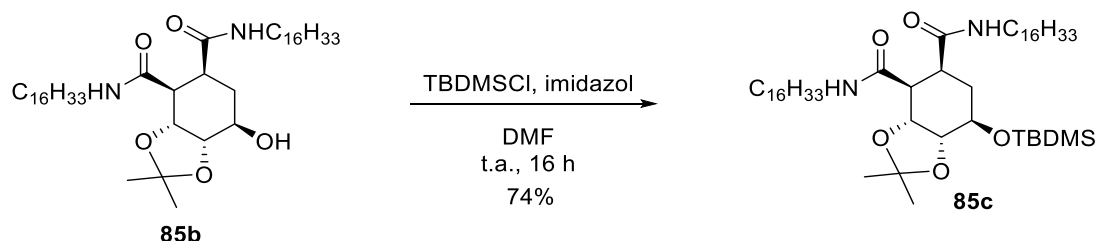
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>)**: 3328 (a, NH y OH), 1649 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>40</sub>H<sub>79</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 667.5984. Encontrado: 667.5976.





### 5.1.11 Síntesis de la (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4,5-dicarboxamida (**85c**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió la amida **85b** (0.30 g, 0.42 mmol) en DMF seca (17.0 mL) y sobre esta disolución se añadieron imidazol (0.13 g, 1.88 mmol, 4.5 eq) y TBDMSCl (0.15g, 0.96 mmol, 2.3 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón a t.a. durante 16 h, tras las cuales se observó por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.2$ ) y la aparición de un producto de reacción menos polar ( $R_f=0.8$ ). Sobre la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de NaCl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:3) para dar lugar a la (3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N,N'*-dihexadecil-2,2-dimetilhexahidrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4,5-dicarboxamida (**85c**) (260 mg, 74%) como un sólido amorfo de color blanco.

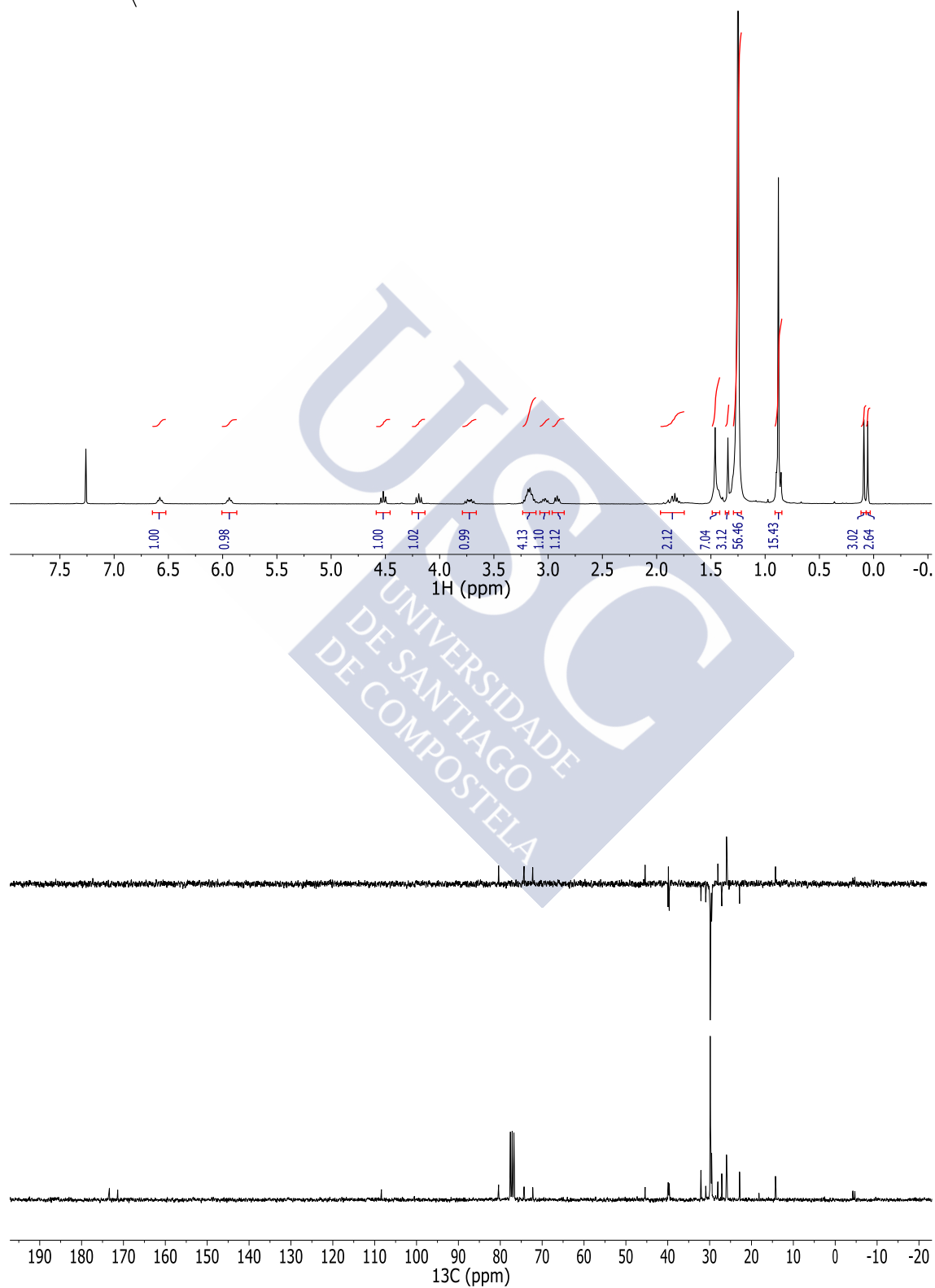
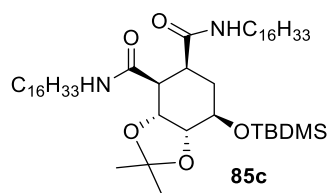
$[\alpha]_D^{20}$ : -16.1° ( $c$  2.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 0.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.85-0.90 (m, 15H,  $(\text{CH}_3)_3 + 2\times\text{CH}_3$ ), 1.25 (s, 52H,  $26\times\text{CH}_2$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39-1.48 (m, 7H,  $\text{CH}_3+2\times\text{CH}_2$ ), 1.77-1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.92 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H, CH), 3.04 (td,  $J=7.2, 4.9$  Hz, 1H, CH), 3.10-3.26 (m, 4H,  $2\times\text{N}-\text{CH}_2$ ), 3.73 (dt,  $J=10.3, 6.8$  Hz, 1H, CH), 4.19 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H, CH), 4.52 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H, CH), 5.94 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H, NH), 6.58 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H, NH).

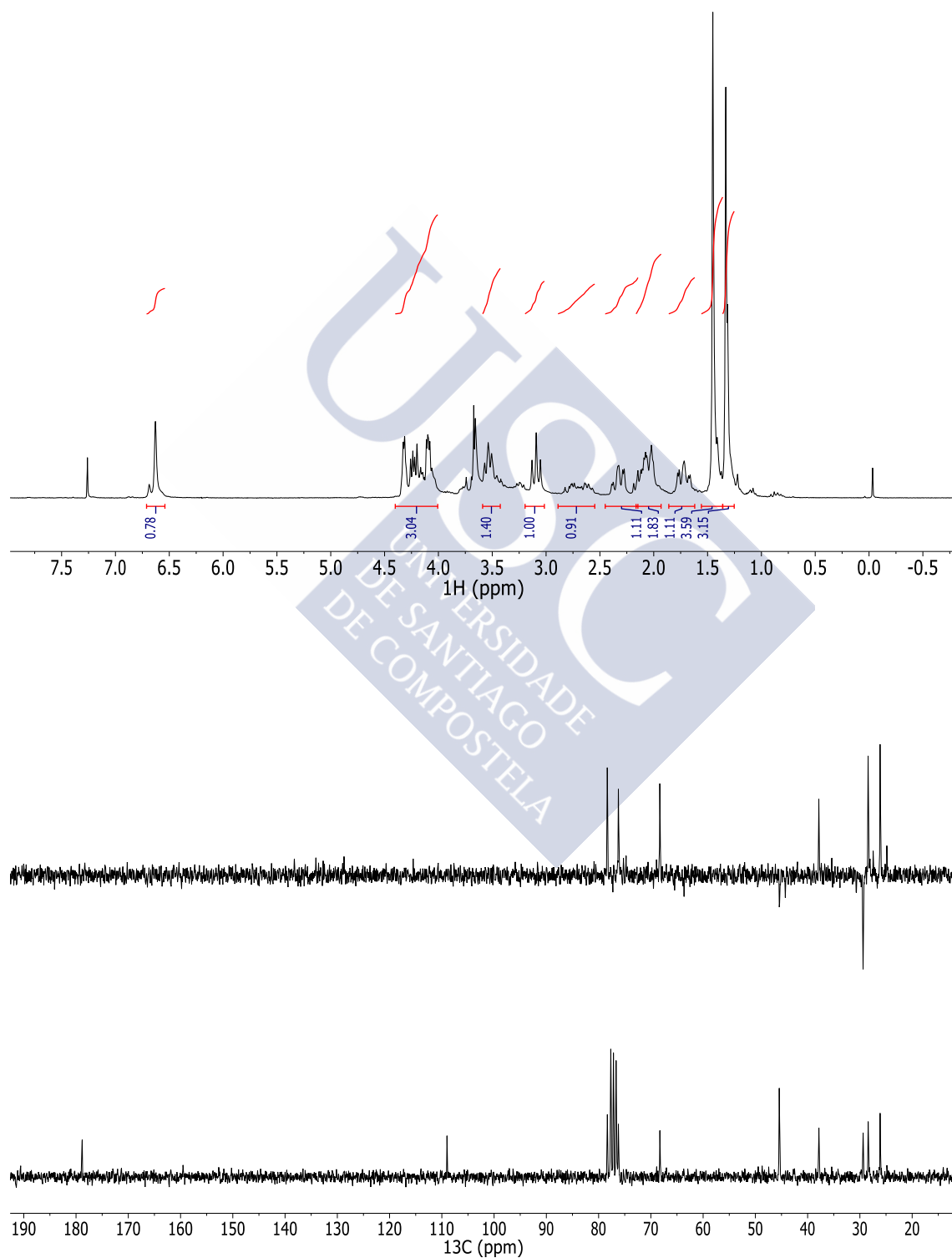
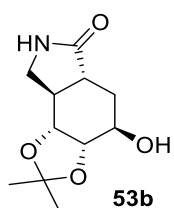
**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm): -4.7 ( $\text{CH}_3$ ), -4.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 (C), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 (CH), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 72.2 (CH), 74.3 (CH), 80.4 (CH), 108.4 (C), 171.4 (C=O), 173.4 (C=O).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287 (a, NH), 1652 (f, C=O).

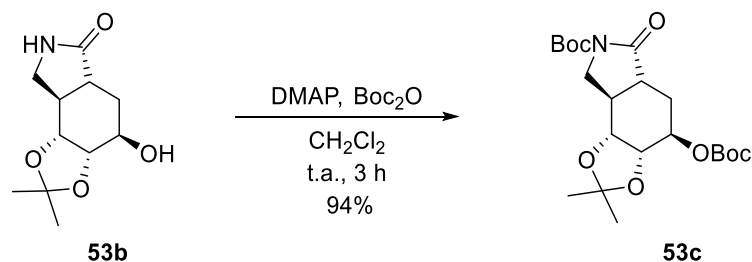
**EMAR (ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{49}\text{H}_{97}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 821.7161. Encontrado: 821.7129.







### 5.1.13 Síntesis del (3a*S*,4*R*,5a*R*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetil-6-oxooctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**53c**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió la lactama **53b** (0.15 g, 0.66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5.2 mL) y se añadieron DMAP (0.09 g, 0.73 mmol, 1.1 eq) y Boc<sub>2</sub>O (0.58 g, 2.64 mmol, 4.0 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón a t.a. durante 3 h, observándose entonces por ccf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 12:1) la desaparición del producto de partida (R<sub>f</sub>=0.5) y la aparición de un producto de reacción (R<sub>f</sub>=0.9). La mezcla de reacción se lavó con H<sub>2</sub>O (15 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (AcOEt/Hex 1:3), para dar lugar al (3a*S*,4*R*,5a*R*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetil-6-oxooctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**53c**) (0.26 g, 94%) como un sólido amorfo de color blanco.

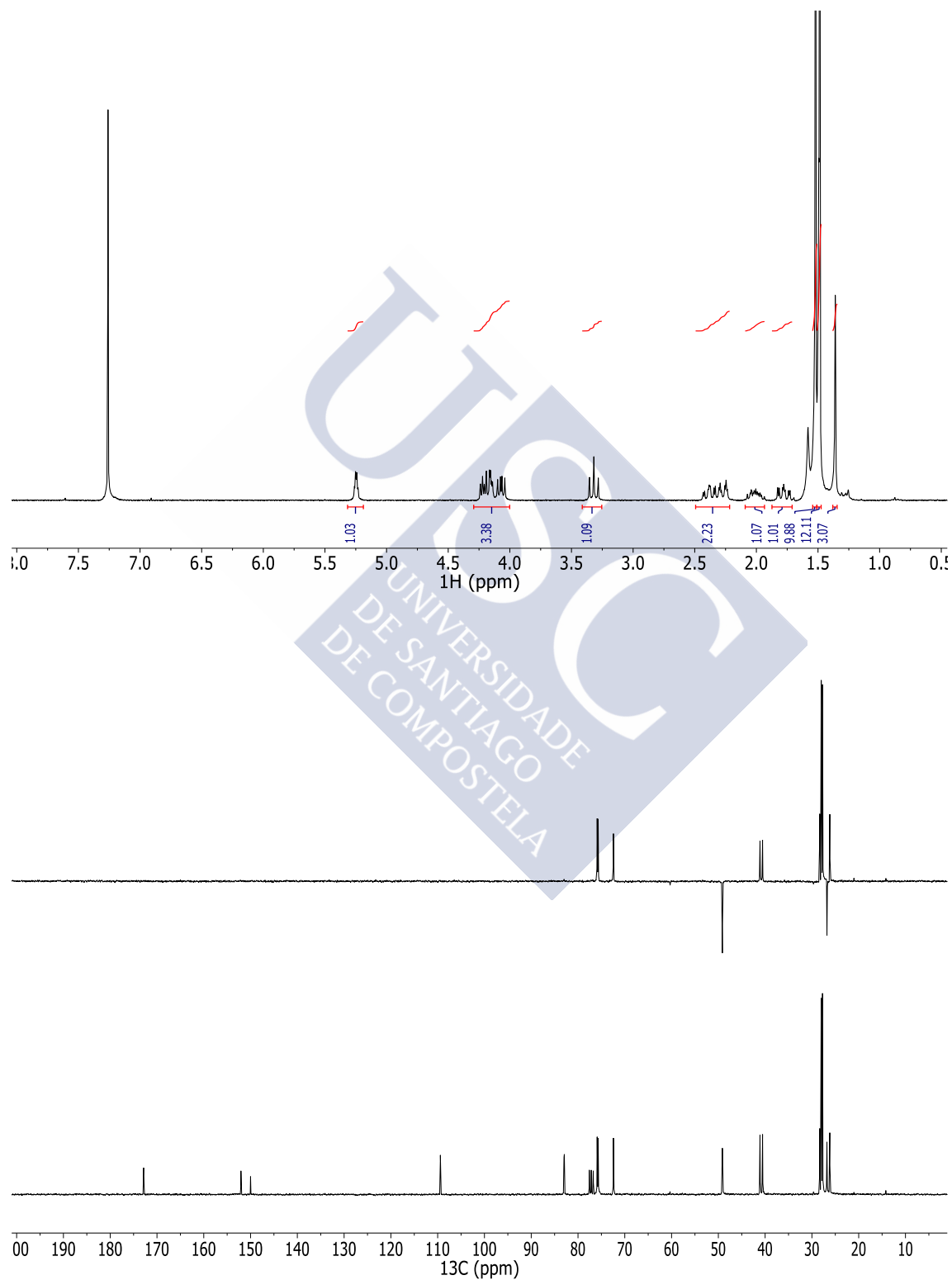
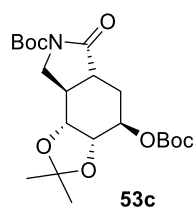
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +43.2° (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47-1.51 (m, 12H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.68- 1.86 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.91-2.13 (m, 1H, H<sub>5</sub>'), 2.22-2.47 (m, 2H, H<sub>5a</sub>+H<sub>8a</sub>), 3.32 (t, *J*=10.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.01-4.29 (m, 3H, H<sub>8</sub>+H<sub>8b</sub>+H<sub>3a</sub>), 5.20-5.29 (m, 1H, H<sub>4</sub>).

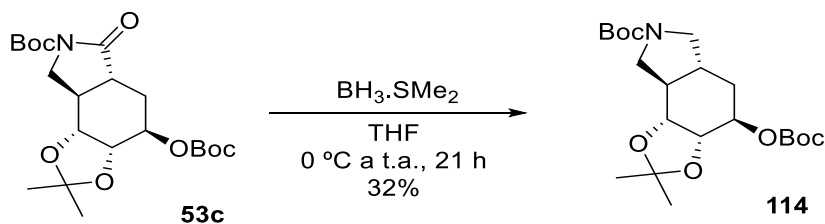
**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 40.5 (CH), 41.1 (CH), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (CH), 75.7(CH), 75.9 (CH), 82.9 (C), 83.0 (C), 109.4 (C), 150.0 (C=O), 152.1 (C=O), 172.9 (C=O).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 1785 (f, C=O), 1744 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 450.2098. Encontrado: 450.2098.



#### 5.1.14 Síntesis del (3a*S*,4*R*,5a*R*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetiloctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**114**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió la imida **53c** (0.23 g, 0.54 mmoles en THF seco (7.2 mL) y sobre esta disolución enfriada a 0 °C se añadió gota a gota  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (0.1 mL, 1.09 mmoles, 2.0 eq). La mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 21 h, observándose al cabo de este tiempo, por ccfc (AcOEt/Hex 1:3), la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto menos polar ( $R_f=0.5$ ). Se añadieron entonces: MeOH frío gota a gota (1.2 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2.5 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). La mezcla resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 10 mL), las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El crudo de reacción así obtenido que se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente (AcOEt/Hex 1:2) para dar lugar al *tert*-butil (3a*S*,4*R*,5a*R*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetiloctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**114**) (0.07 g, 32%) como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{23}$ : +45.2° (*c* 2.6,  $\text{CHCl}_3$ ).

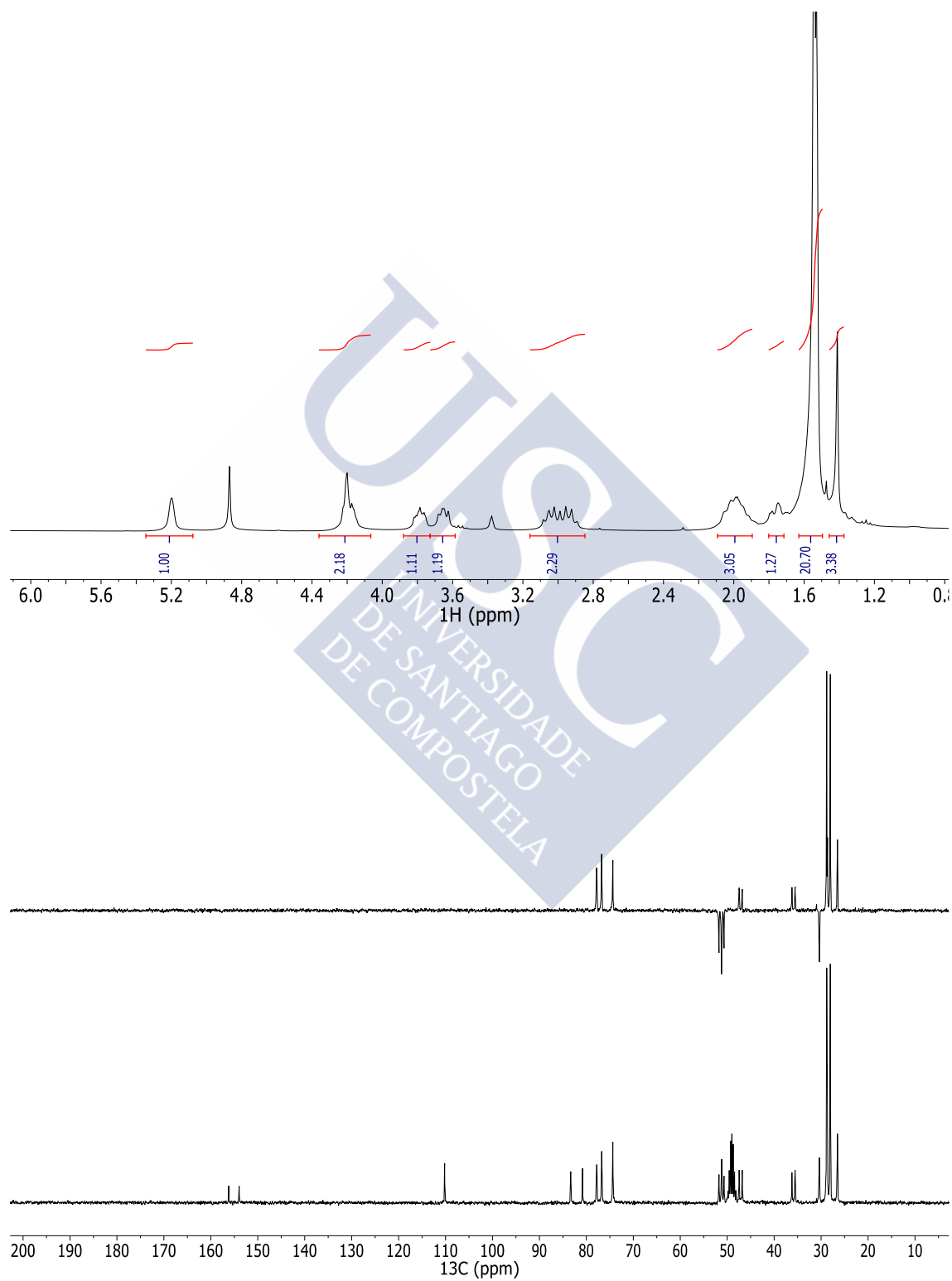
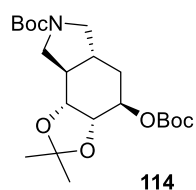
**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz, ppm):** (mezcla de rotámeros) 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50-1.60 (m, 21H,  $\text{CH}_3+2\times(\text{CH}_3)_3$ ), 1.69-1.85 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 1.86-2.16 (m, 3H,  $\text{H}_5+\text{H}_{5a}+\text{H}_{8a}$ ), 2.82-3.17 (m, 2H,  $\text{H}_6+\text{H}_6'$ ), 3.59-3.72 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.73-3.86 (m, 1H,  $\text{H}_8'$ ), 4.10-4.33 (m, 2H,  $\text{H}_{3a}+\text{H}_{8b}$ ), 5.20 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz, ppm):** (mezcla de rotámeros) 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 y 36.2 (CH), 46.8 y 47.5 (CH), 50.7 y 51.2 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 y 51.8 ( $\text{CH}_2$ ), 74.4 (CH), 76.7 (CH), 77.8 y 77.8 (CH), 80.8(C), 83.3(C), 110.2 (C), 154.0 (C=O), 156.2 (C=O).

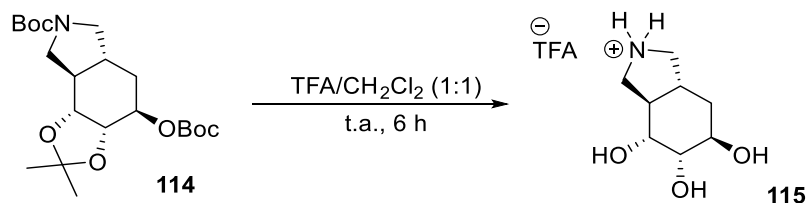
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1740 (f, C=O), 1696 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]: 436.2306. Encontrado: 436.2305.





### 5.1.15 Síntesis del trifluoroacetato de (3a*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-octahidro-1*H*-isoindol-4,5,6-triol (**115**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió el carbamato **114** (0.06, 0.14 mmol) en una mezcla TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (1.4 mL). La disolución resultante se agitó a t.a. durante 6 h, observándose entonces por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*=0.5) y la aparición del producto de reacción (*R<sub>f</sub>*=0.0). La reacción se evaporó a sequedad, coevaporando con porciones de tolueno (3x3 mL), para dar lugar de forma cuantitativa al trifluoroacetato de (3a*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7a*R*)-octahidro-1*H*-isoindol-4,5,6-triol (**115**) como un aceite incoloro.

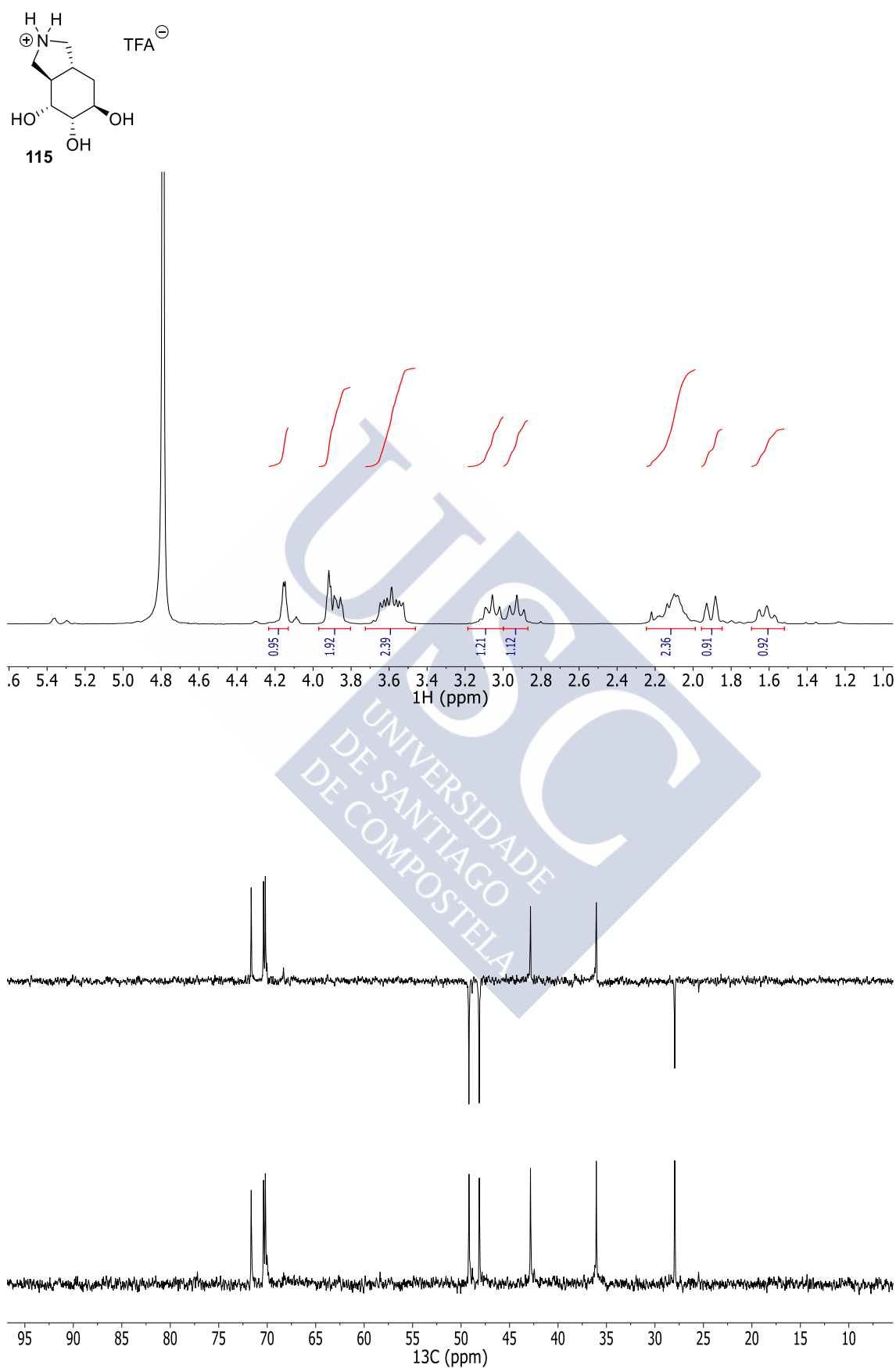
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>: +11.7° (*c* 3.5, MeOH).

**RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz, ppm):** 1.53-1.71 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.85-1.91 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 2.01-2.23 (m, 2H, H<sub>7a</sub>+H<sub>3a</sub>), 2.93 (t, *J*=11.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.06 (t, *J*=11.3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.47-3.69 (m, 2H, H<sub>3</sub>+H<sub>3'</sub>), 3.81-3.98 (m, 2H, H<sub>5</sub>+H<sub>6</sub>), 4.15 (q, *J*=3.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

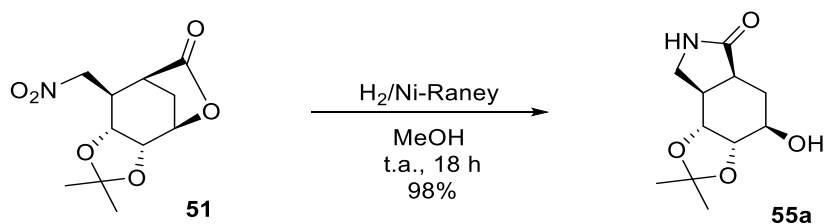
**RMN-<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 75 MHz, ppm):** 28.0 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 42.8 (CH), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>2</sub>), 70.2 (CH), 70.4 (CH), 71.6 (CH).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3357 (a, NH y OH).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 174.1125. Encontrado: 174.1125.



### 5.1.16 Síntesis de la (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetiloctahidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-6-ona (**55a**)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió la lactona **51** (0.50 g, 1.94 mmol) en 50 mL de MeOH. La disolución resultante se desoxigenó bajo atmósfera de argón y después se añadió Ni-Raney (0.5 mL, 1% en peso). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 18 h, tras las cuales se comprobó por ccfc (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto más polar ( $R_f=0.0$ ). La suspensión se filtró sobre Celita, lavando con MeOH (3x20 mL) y el filtrado se eliminó a vacío en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1). Se obtuvo de esta forma la (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-hidroxi-2,2-dimetiloctahidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-6-ona (**55a**) (0.44 g, 98%) como un sólido amorfo de color blanco.

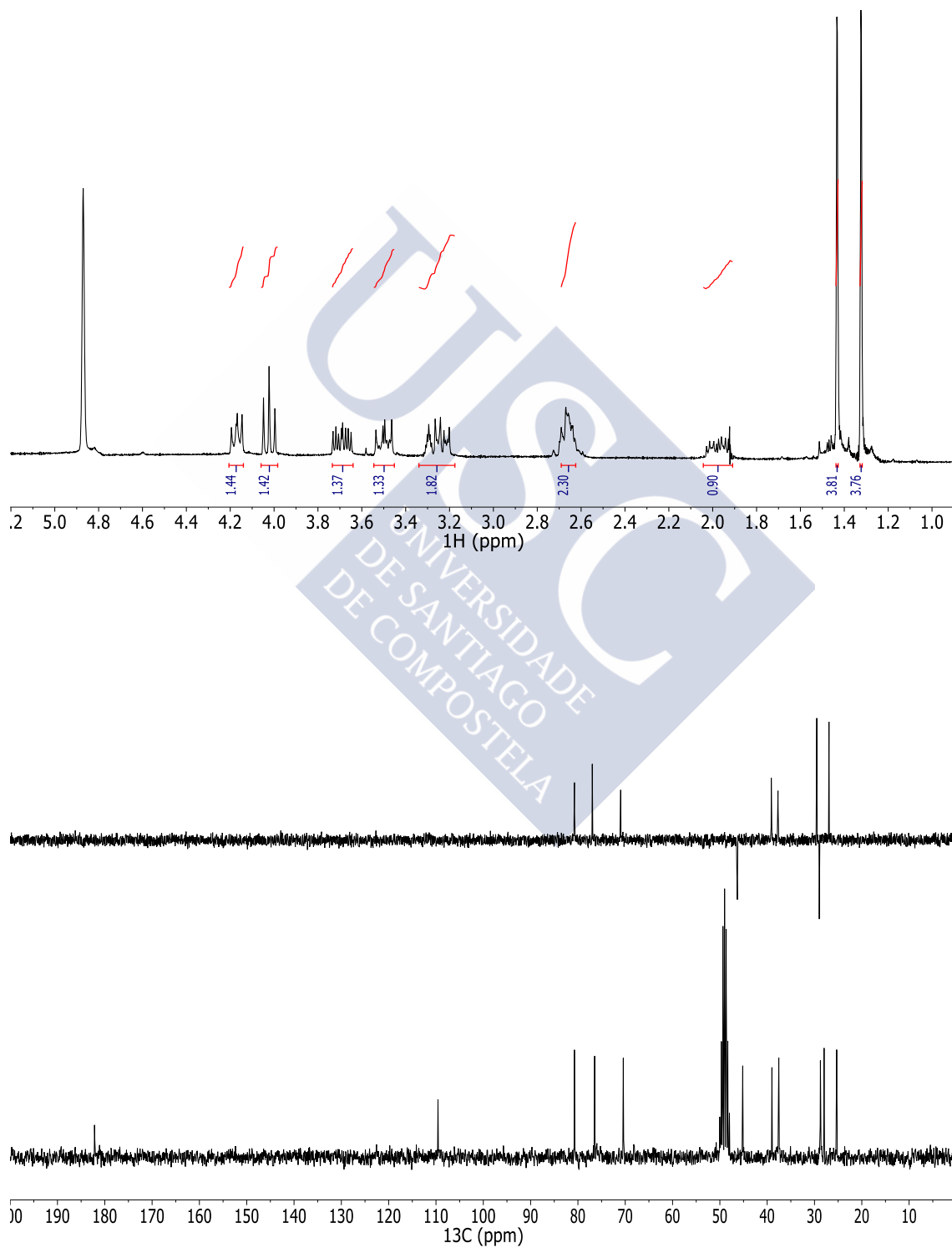
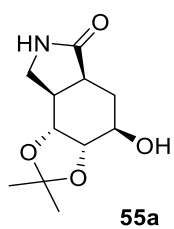
$[\alpha]_D^{20}$ : +122.5° ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz, ppm):** 1.31-1.33 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42-1.44 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90-2.06 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.59-2.73 (m, 2H,  $\text{H}_5+\text{H}_{8a}$ ), 3.20-3.33 (m, 2H,  $\text{H}_{5a}+\text{H}_8$ ), 3.45-3.56 (m, 1H,  $\text{H}_{8'}$ ), 3.62-3.75 (m, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 4.02 (m, 1H,  $\text{H}_{8b}$ ), 4.13-4.21 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ).

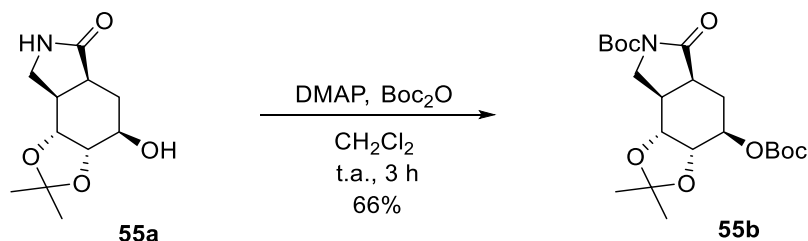
**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz, ppm):** 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 37.5 ( $\text{CH}$ ), 39.0 ( $\text{CH}$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 70.4 ( $\text{CH}$ ), 76.5 ( $\text{CH}$ ), 80.7 ( $\text{CH}$ ), 109.6 ( $\text{C}$ ), 182.2 ( $\text{C=O}$ ).

**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3321 (a, OH), 3266 (a, NH), 1677 (f,  $\text{C=O}$ ).

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 228.1230. Encontrado: 228.1235.



### 5.1.17 Síntesis del (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetil-6-oxooctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**55b**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió la lactama **55a** (0.39 g, 1.69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (13.2 mL) y se añadieron DMAP (0.23 g, 1.86 mmol, 1.1 eq) y Boc<sub>2</sub>O (1.47 g, 6.76 mmol, 4.0 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón a t.a. durante 3 h, observándose entonces por ccfc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 12:1) la desaparición del producto de partida (R<sub>f</sub>=0.4) y la aparición de un producto de reacción (R<sub>f</sub>=0.9). La mezcla de reacción se lavó con 15 mL de H<sub>2</sub>O, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (AcOEt/Hex 1:3), para dar lugar al (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetil-6-oxooctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**55b**) (0.47 g, 66%) como un sólido amorfo de color blanco.

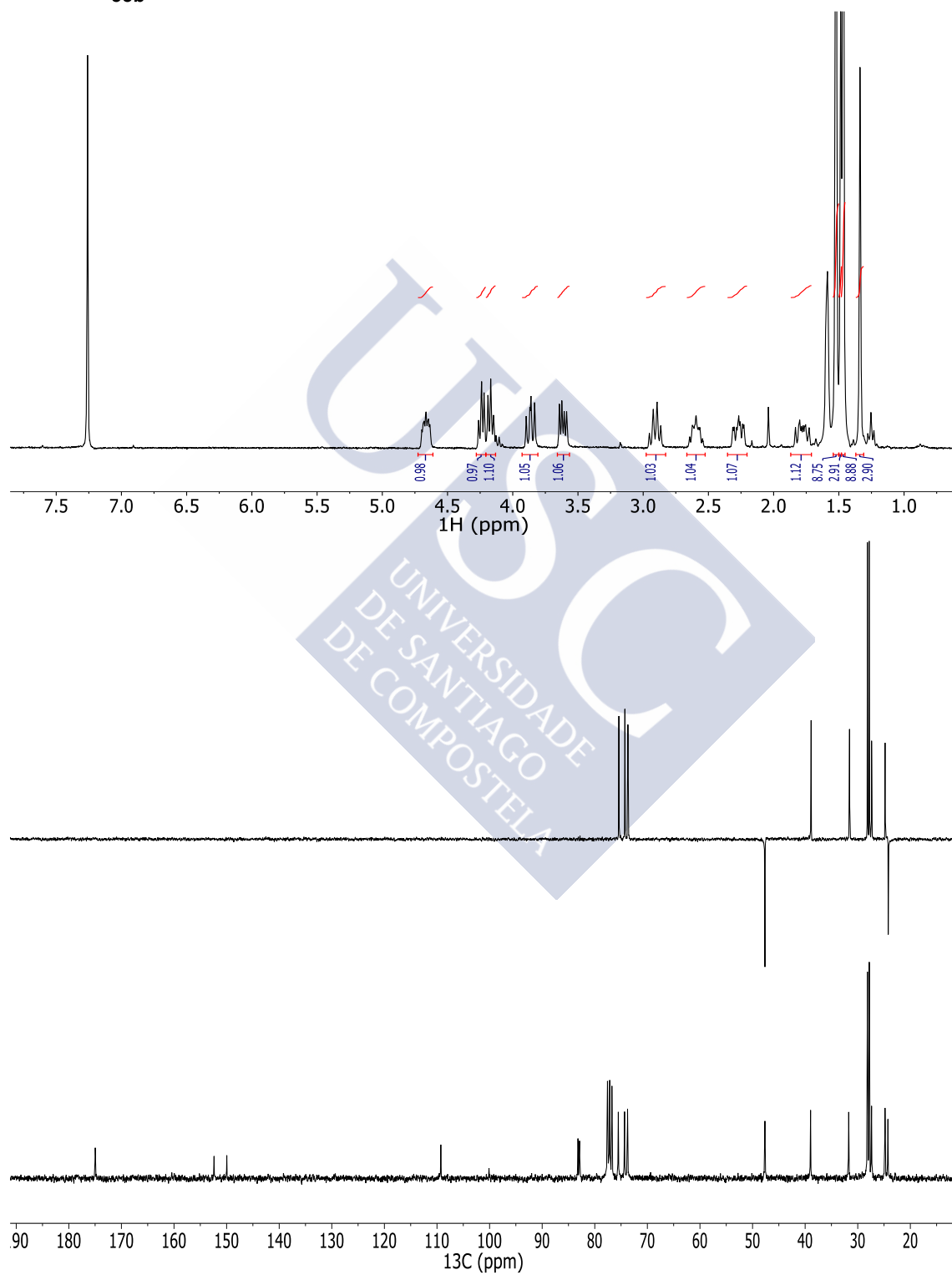
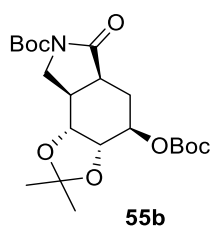
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -13.0° (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.70-1.86 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 2.19-2.35 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.53-2.68 (m, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.91 (q, *J*=8.5 Hz, 1H, H<sub>5a</sub>), 3.61 (dd, *J*=11.2, 5.7 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 3.86 (dd, *J*=11.2, 8.3 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 4.17 (t, *J*=6.4 Hz, 1H, H<sub>8b</sub>), 4.24 (t, *J*=6.2 Hz, 1H, H<sub>3a</sub>), 4.61-4.71 (m, 1H, H<sub>4</sub>).

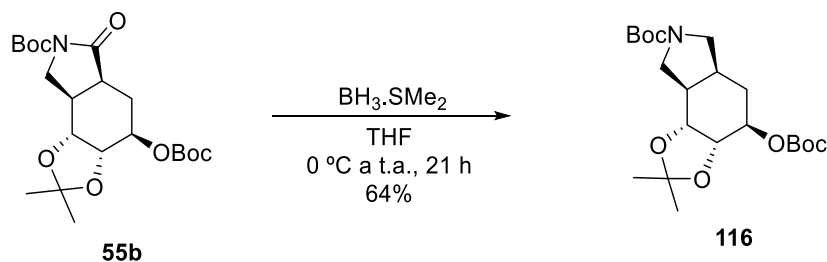
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** 24.3 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 31.7 (CH), 39.0 (CH), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 73.8 (CH), 74.3 (CH), 75.5 (CH), 82.9 (C), 83.2 (C), 109.3 (C), 150.0 (C=O), 152.4 (C=O), 175.0 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 1743 (f, C=O), 1784 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NNaO<sub>8</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 450.2098. Encontrado: 450.2103.



### 5.1.18 Síntesis del (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetiloctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**116**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió la imida **55b** (0.47 g, 1.11 mmol) en THF seco (15 mL) y sobre esta disolución enfriada a 0 °C se añadió gota a gota  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (0.2 mL, 2.22 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 21 h, observándose al cabo de este tiempo, por ccfc (AcOEt/Hex 1:3), la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto menos polar ( $R_f=0.8$ ). Se añadieron entonces: MeOH frío gota a gota (2.5 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL). La mezcla resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente (AcOEt/Hex 1:5) para dar lugar al (3a*S*,4*R*,5a*S*,8a*R*,8b*R*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)-2,2-dimetiloctahidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isoindol-7-carboxilato de *tert*-butilo (**116**) (0.29 g, 64%) como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -45.7° (*c* 1.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

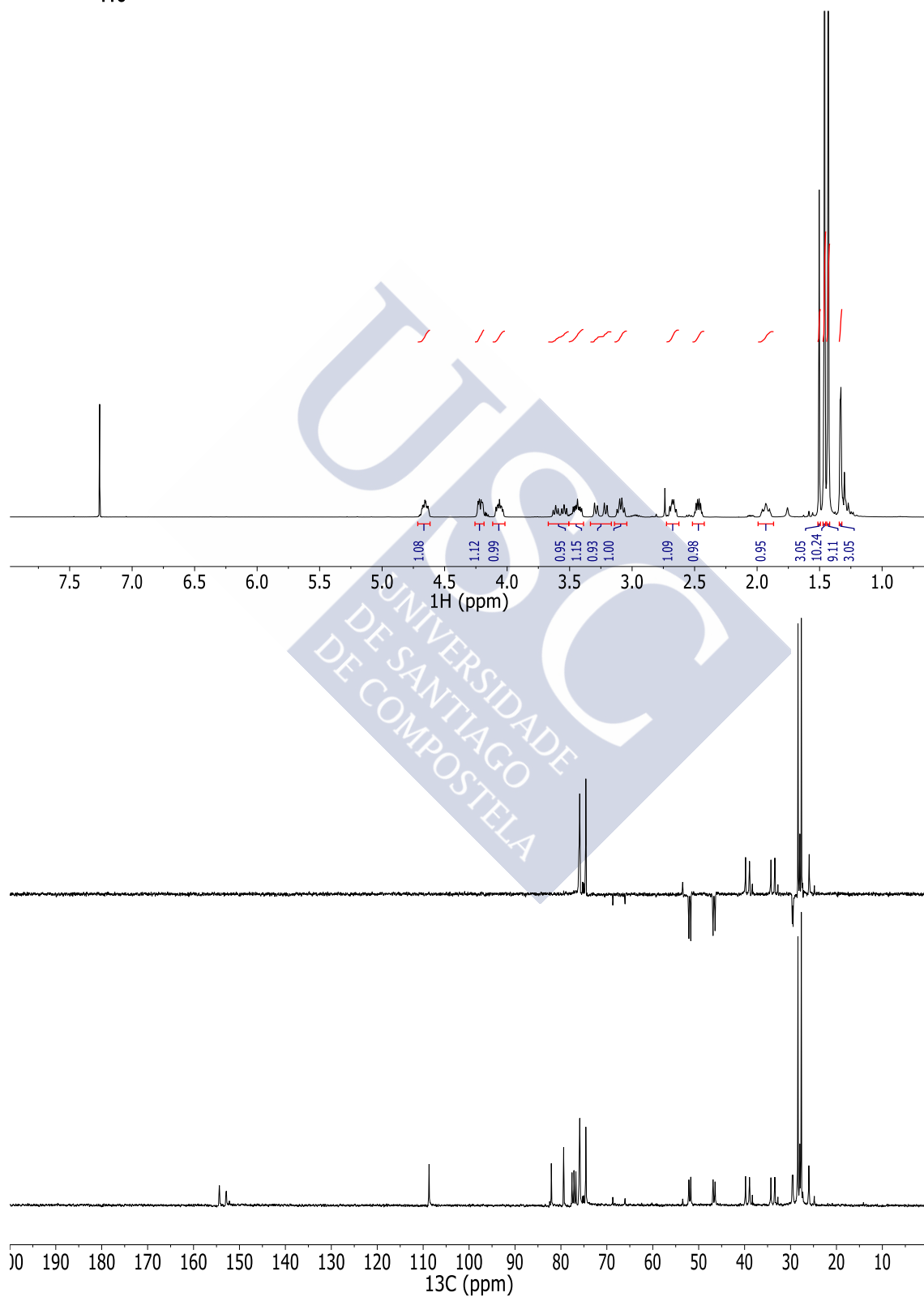
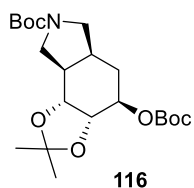
**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):** (mezcla de rotámeros) 1.32-1.34 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46 (s, 10H,  $(\text{CH}_3)_3+\text{H}_5$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.87-1.99 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 2.47 (ddt,  $J=12.7, 6.2, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8a}$ ), 2.63-2.72 (m, 1H,  $\text{H}_{5a}$ ), 3.09 (td,  $J=10.7, 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.17-3.33 (m, 1H,  $\text{H}_{6'}$ ), 3.39-3.51 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 3.50-3.67 (m, 1H,  $\text{H}_{8'}$ ), 4.06 (m, 1H,  $\text{H}_{8b}$ ), 4.18-4.26 (m, 1H,  $\text{H}_{3a}$ ), 4.65 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):** (mezcla de rotámeros) 25.9 y 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 29.5 y 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 y 34.2 ( $\text{CH}$ ), 38.9 y 39.8 ( $\text{CH}$ ), 46.4 y 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 y 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 74.6 ( $\text{CH}$ ), 75.9 ( $\text{CH}$ ), 76.1 y 76.7 ( $\text{CH}$ ), 79.4 (C), 82.1 (C), 108.7 (C) 152.8 (C=O), 154.3 (C=O).

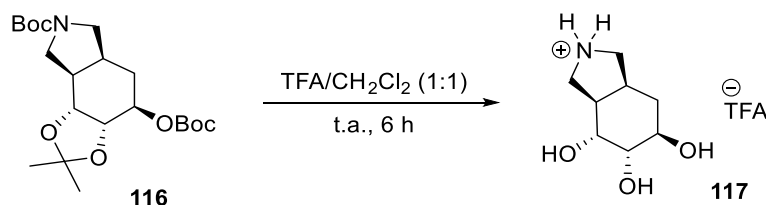
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1697 (f, C=O), 1733 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 436.2306. Encontrado: 436.2311.





### 5.1.19 Síntesis del trifluoroacetato del (3a*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-4,5,6-triol (**117**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el carbamato **116** (0.05 g, 0.12 mmol) en una mezcla TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (1.2 mL). La disolución resultante se agitó a t.a. durante 6 h, observándose entonces por ccf (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.0$ ). La reacción se evaporó a sequedad, coevaporando con porciones de tolueno (3x3 mL), para dar lugar de forma cuantitativa al trifluoroacetato de (3a*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-octahidro-1*H*-isoindol-4,5,6-triol (**117**) como un aceite incoloro.

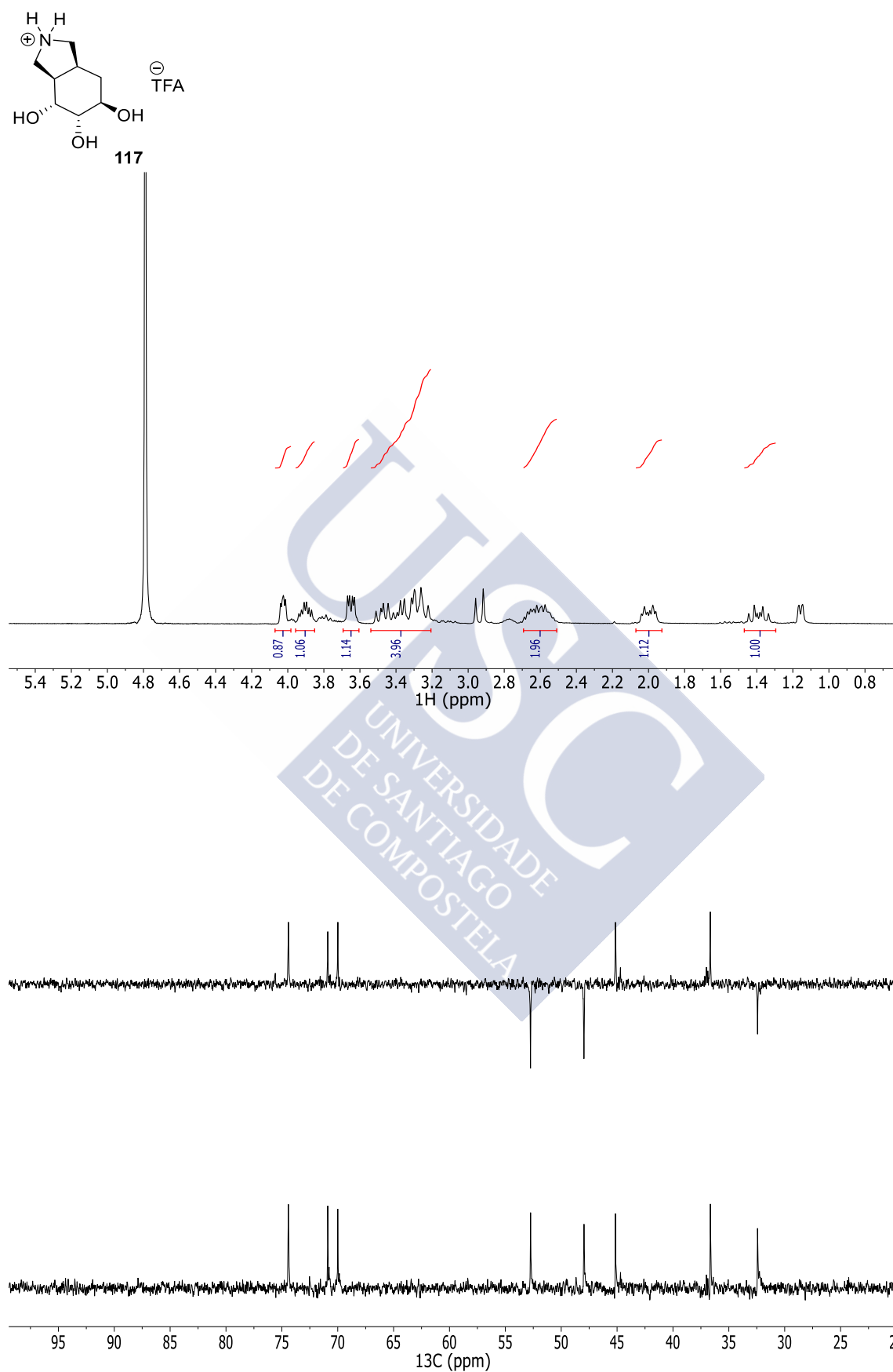
$[\alpha]_D^{22}$ : +7.7° (*c* 4.0, MeOH).

**RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz, ppm)**: 1.39 (dt,  $J=14.2$ , 9.4 Hz, 1H, H<sub>7a</sub>), 2.00 (dt,  $J=14.2$ , 5.3 Hz, 1H, H<sub>3a</sub>), 2.51-2.71 (m, 2H, H<sub>7</sub>+H<sub>7'</sub>), 3.19-3.54 (m, 4H, H<sub>1</sub>+H<sub>1'</sub>+H<sub>3</sub>+H<sub>3'</sub>), 3.65 (dd,  $J=8.0$ , 3.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.90 (td,  $J=8.6$ , 4.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.03 (dd,  $J=5.2$ , 3.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

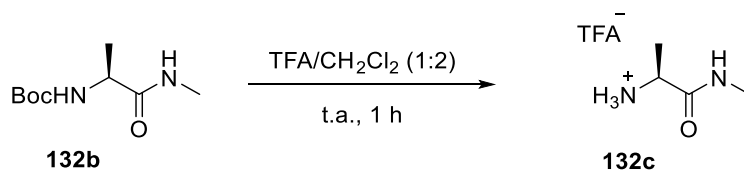
**RMN-<sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 75 MHz, ppm)**: 32.4 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH), 45.1 (CH), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 70.0 (CH), 70.9 (CH), 74.4 (CH).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>)**: 3345 (a, NH y OH).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 174.1125. Encontrado: 174.1125.

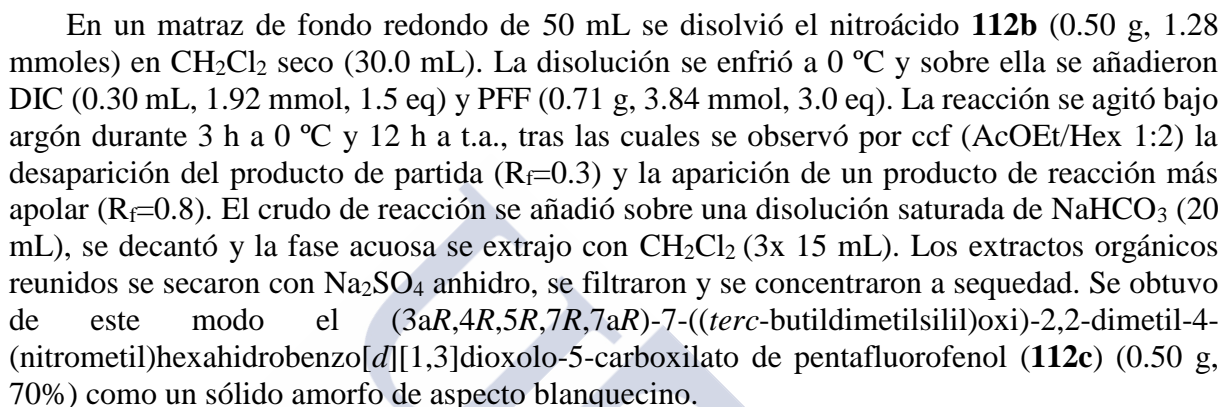


### 5.1.20 Síntesis del H<sub>2</sub>N-L-Ala-NHMe.TFA (**132c**)

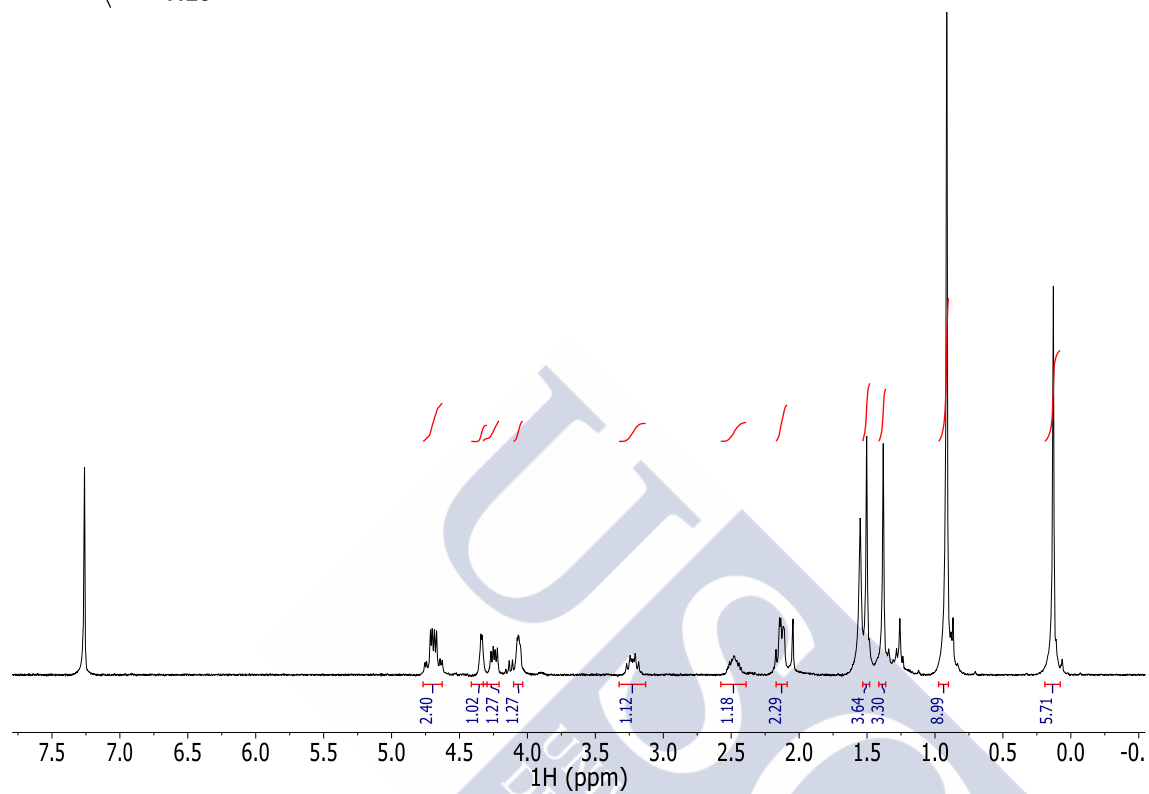
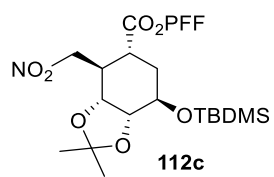


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió *N*-Boc-Ala-NHMe comercial (**132b**) (0.16 g, 0.77 mmoles) en una mezcla de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:2 (5.0 mL) y la disolución resultante se agitó a t.a. durante 30 min. La reacción se concentró a sequedad, coevaporando con porciones de tolueno (3x5mL), para dar lugar al H<sub>2</sub>N-L-Ala-NHMe.TFA (**132c**) como un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

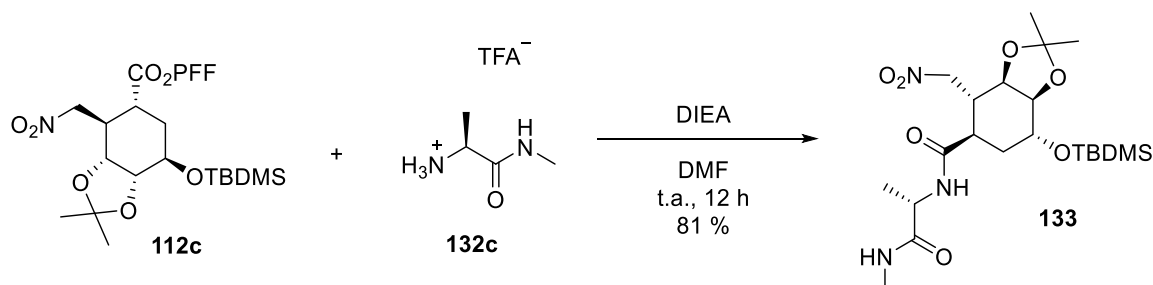




**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 0.13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40-2.57 (m, 1H, CH), 3.14-3.32 (m, 1H, CH), 4.02-4.11 (m, 1H, CH), 4.24 (dd, *J* = 9.2, 4.9 Hz, 1H, CH), 4.31-4.39 (m, 1H, CH), 4.58-4.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).



### 5.1.22 Síntesis de la (3a*R*,4*R*,5*R*,7*R*,7a*R*)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-*N*-((*S*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)-4-(nitrometil)hexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida (**133**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se suspendió el trifluoroacetato **132c** (0.17 g, 0.77 mmol) en DMF seca (20 mL), se añadió DIEA (0.13 mL, 0.77 mmol, 1.1 eq) y se agitó bajo argón a t.a. hasta observar la disolución del soluto y comprobar que el pH era básico. Sobre esta disolución se añadió el compuesto **112c** (0.43 g, 0.77 mmol, 1.0 eq) y se mantuvo la agitación durante 12 h, al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.0$ ) y la aparición de un producto de reacción menos polar ( $R_f=0.4$ ). La mezcla resultante se añadió sobre salmuera (50 mL), se extrajo con AcOEt (3x25 mL) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 2:1) para dar lugar al péptido **133** (0.29 g, 81 %) como un sólido amorfo blanquecino.

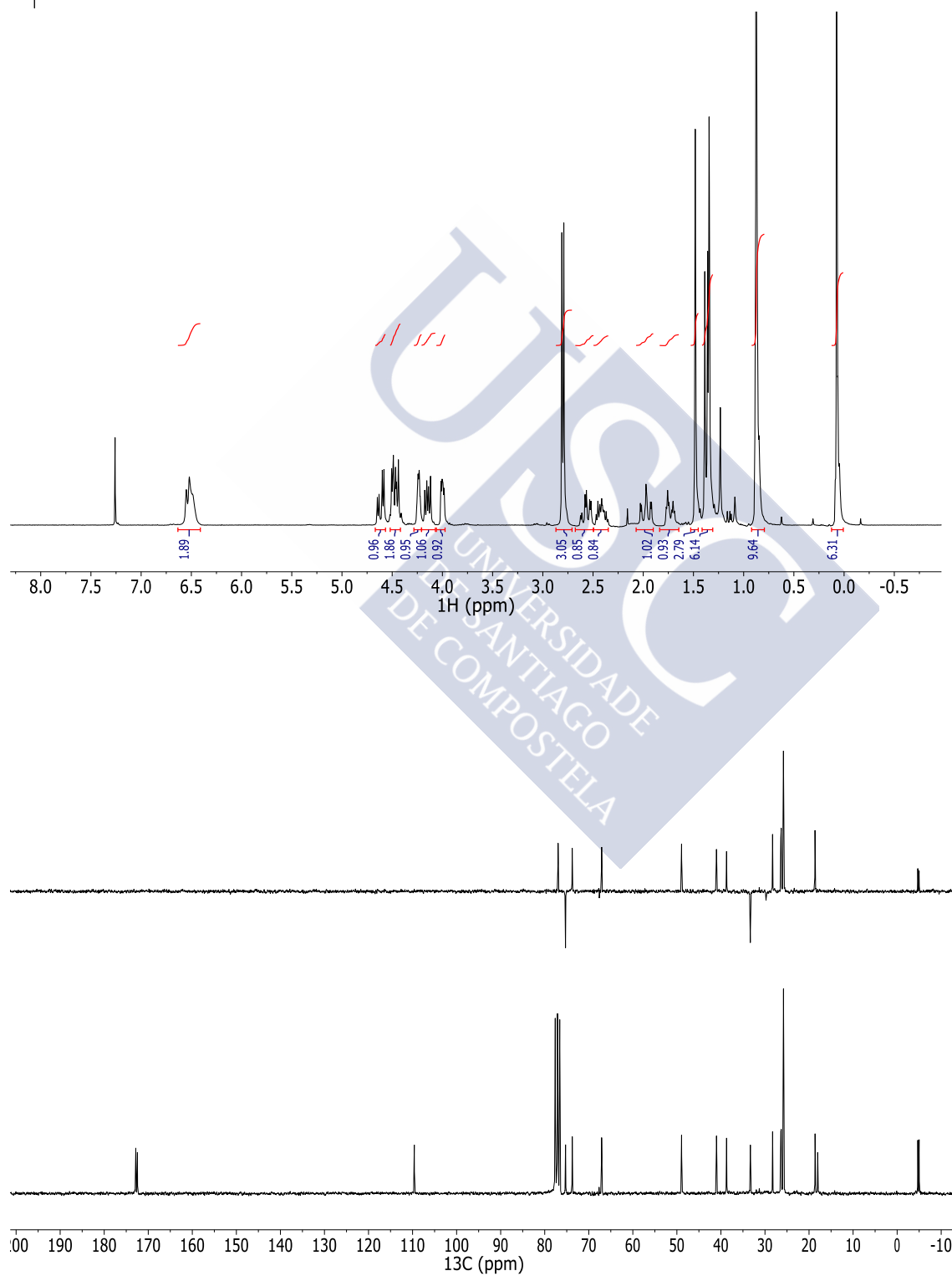
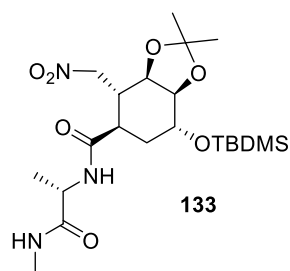
$[\alpha]_D^{20}$ : +11.3° (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 0.07 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30-1.41 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.73 (dt, *J*=14.2, 3.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.88-2.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.34-2.47 (m, 1H, CH), 2.57 (td, *J*=11.3, 3.4 Hz, 1H, CH), 2.80 (d, *J*=4.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 4.00 (dd, *J*=5.2, 2.7 Hz, 1H, CH), 4.15 (dd, *J*=9.3, 5.0 Hz, 1H, CH), 4.24 (dt, *J*=5.2, 2.6 Hz, 1H, CH), 4.39-4.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>+CH), 4.61 (dd, *J*=12.3, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 6.40-6.61 (m, 2H, 2xNH).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): -5.0 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (C), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH), 41.0 (CH), 48.9 (CH), 67.1 (CH), 73.8 (CH), 75.3 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (CH), 109.6 (C), 172.5 (C=O), 172.8 (C=O).

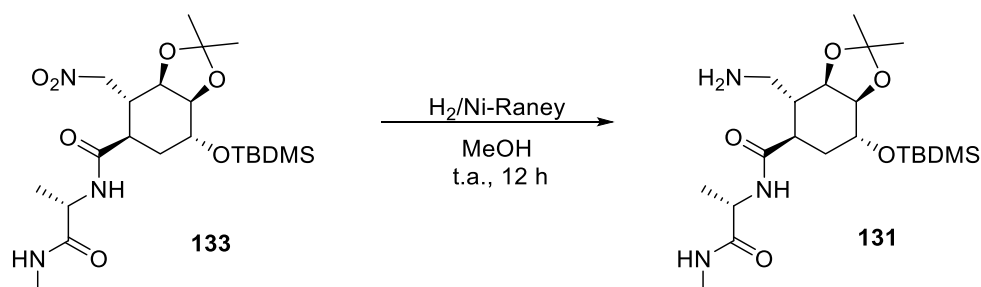
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3287 (a, NH), 1634 (f, C=O), 1560 (f, NO<sub>2</sub>), 1383 (f, NO<sub>2</sub>).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 474.2630. Encontrado: 474.2624.



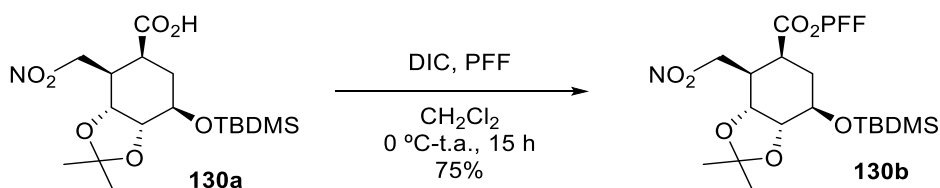


**5.1.23 Síntesis de la (3a*R*,4*R*,5*R*,7*R*,7a*R*)-4-(aminometil)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-*N*-((*S*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)hexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida (**131**)**



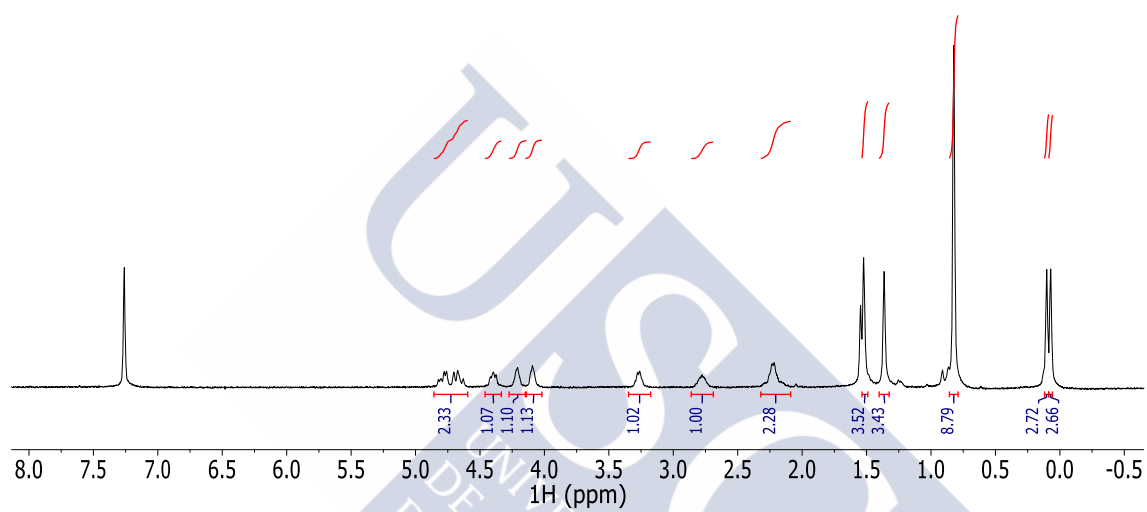
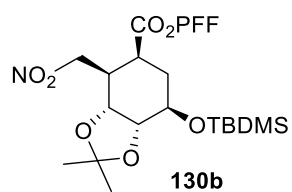
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el péptido **134** (0.24 g, 0.51 mmoles) en MeOH (37.0 mL). La disolución se desoxigenó bajo atmósfera de argón y después se añadió Ni-Raney (2.4 mL, 10% en peso). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 12 h, tras las cuales se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto más polar ( $R_f=0.0$ ). La suspensión se filtró sobre Celita, se lavó con MeOH (3x15 mL) y el filtrado se eliminó a vacío en el rotavapor para dar lugar a la amina (**131**) como un aceite transparente que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

#### 5.1.24 Síntesis del (3aR,4R,5S,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-4-(nitrometil)hexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxolo-5-carboxilato de pentafluorofenol (**130b**)

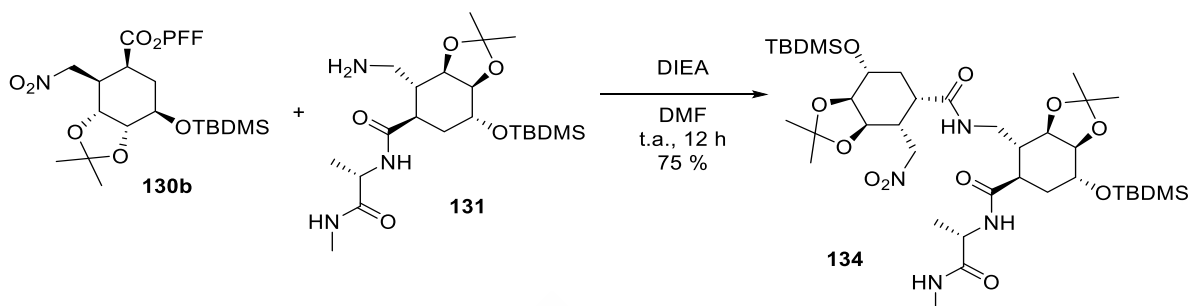


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el nitroéster **130a** (0.50 g, 1.28 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL). La disolución se enfrió a 0 °C y sobre ella se añadieron DIC (0.30 mL, 1.92 mmol, 1.5 eq) y PFF (0.71 g, 3.84 mmol, 3.0 eq). La reacción se agitó bajo argón durante 3 h a 0 °C y 12 h a t.a., tras las cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto de reacción menos polar ( $R_f=0.8$ ). El crudo de reacción se añadió sobre una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), se decantó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvo de este modo el (3aR,4R,5S,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-4-(nitrometil)hexahidrobenczo[*d*][1,3]dioxolo-5-carboxilato de pentafluorofenol (**130b**) (0.53 g, 75%) como un sólido amorfo de aspecto blanquecino.

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):** 0.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.82 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09-2.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69-2.86 (m, 1H, CH), 3.18-3.35 (m, 1H, CH), 4.02-4.15 (m, 1H, CH), 4.14-4.27 (m, 1H, CH), 4.33-4.46 (m, 1H, CH), 4.59-4.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).



**5.1.25 Síntesis de la (3aR,4R,5R,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-(((3aR,4R,5S,7R,7aR)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-4-(nitrometil)hexahidrobencod[1,3]dioxol-5-carboxamido)metil)-2,2-dimetil-N-((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)hexahidrobencod[1,3]dioxol-5-carboxamida (**134**)**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió el dipéptido **131** (0.23 g, 0.51 mmol) en DMF seca (15 mL), se añadió DIEA (0.09 mL, 0.51 mmol, 1.0 eq) y se agitó bajo argón a t.a. hasta comprobar que el pH era básico. Sobre esta disolución se añadió el compuesto **130b** (0.28 g, 0.51 mmol, 1.1 eq) y se mantuvo la agitación durante 12 h, al cabo de las cuales se comprobó por ccf (AcOEt/Hex 92:8) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.5$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f=0.0$ ). La mezcla resultante se diluyó con AcOEt (50 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (2x40 mL) y con H<sub>2</sub>O (40 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El crudo de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 3:2), para dar lugar al tripéptido **134** (0.31 g, 75 %) como un sólido amorfo de color blanco.

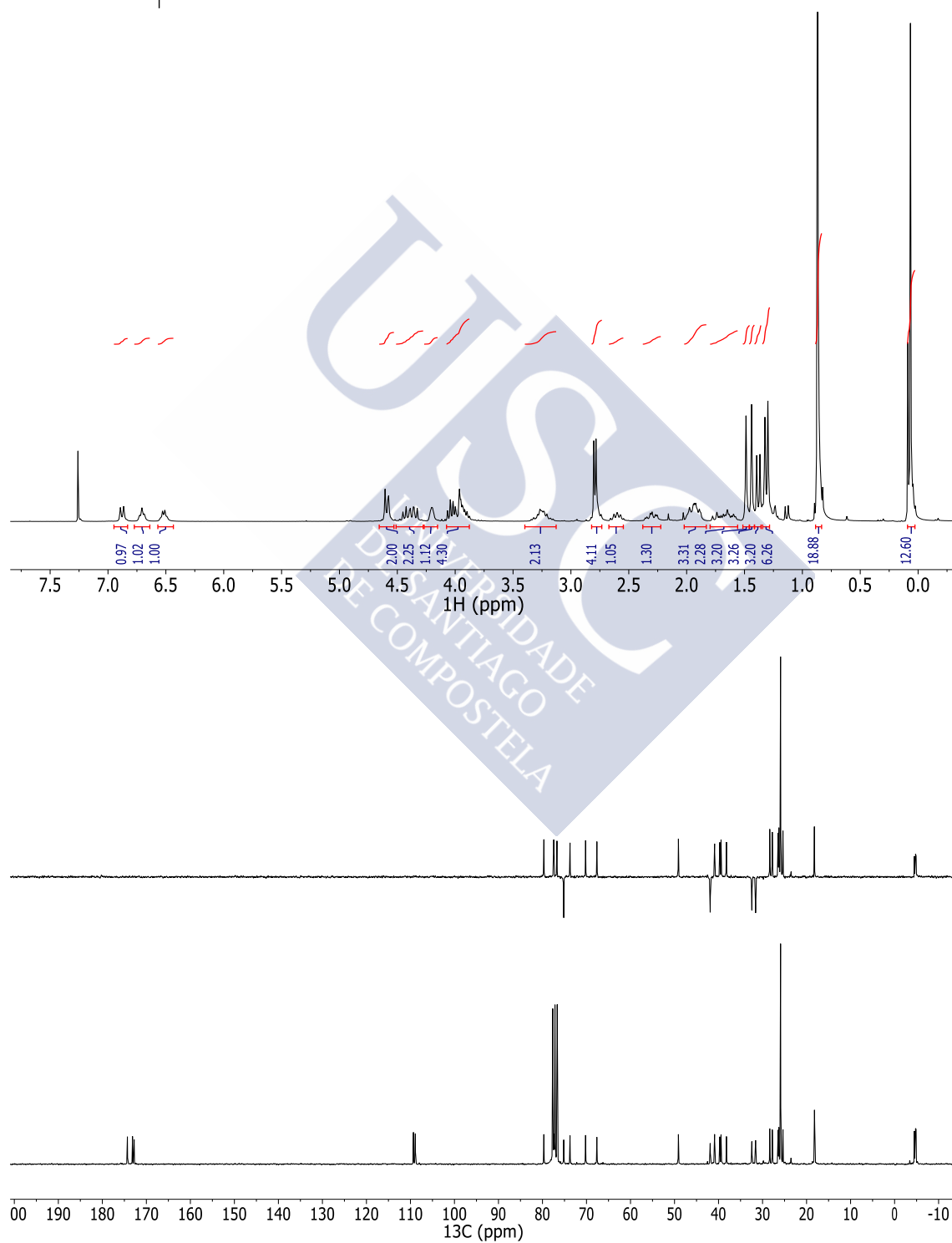
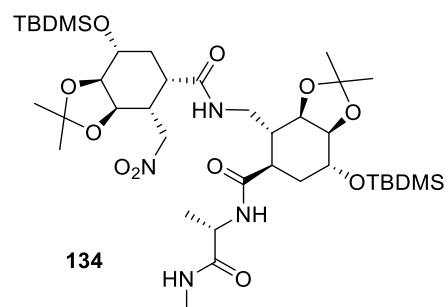
$[\alpha]_D^{20}$ : +12.7° (*c* 2.1, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** δ 0.08 (s, 12H, 4xCH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 18H, 2x(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55-1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.85-2.01 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 2.31 (td, *J*=10.9, 3.9 Hz, 1H, CH), 2.54-2.68 (m, 1H, CH), 2.75-2.82 (m, 4H, CH<sub>3</sub>-N+CH), 3.14-3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85-4.09 (m, 4H, 4xCH), 4.16-4.24 (m, 1H, CH), 4.31-4.50 (m, 2H, CH+CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 4.54-4.63 (m, 2H, CH+CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 6.52 (q, *J*=4.8 Hz, 1H, NH), 6.67-6.75 (m, 1H, NH), 6.88 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, NH).

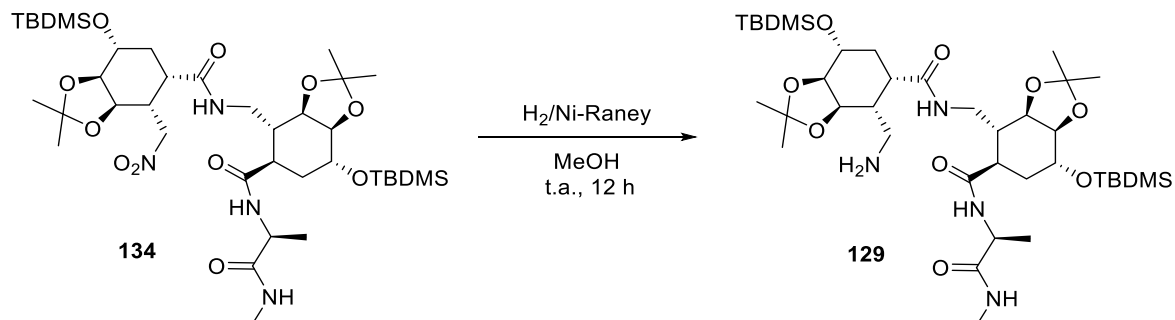
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** -4.9 (CH<sub>3</sub>), -4.8 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (CH<sub>3</sub>), -4.5 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), 18.2 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH), 39.4 (CH), 39.7 (CH), 40.9 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH), 67.6 (CH), 70.2(CH), 73.7 (CH), 75.2 (CH<sub>2</sub>), 76.7 (CH), 77.4 (CH), 79.7(CH), 108.9 (C), 109.3 (C), 172.8 (C=O), 173.1 (C=O), 174.3 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3304 (a, NH), 1657 (f, C=O), 1584 (f, NO<sub>2</sub>), 1376 (f, NO<sub>2</sub>).

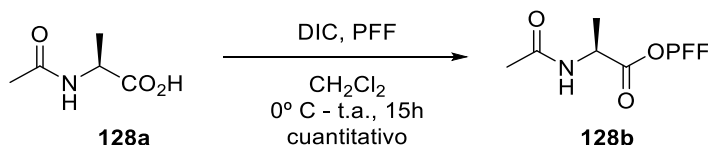
**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>38</sub>H<sub>71</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 815.4652. Encontrado: 815.4653.



**5.1.26 Síntesis de la (3aR,4R,5S,7R,7aR)-4-(aminometil)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-N-(((3aR,4R,5R,7R,7aR)-7-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-5-(((*S*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)hexahidrobenczo[d][1,3]dioxol-4-il)metil)-2,2-dimetilhexahidrobenczo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida (**129**)**

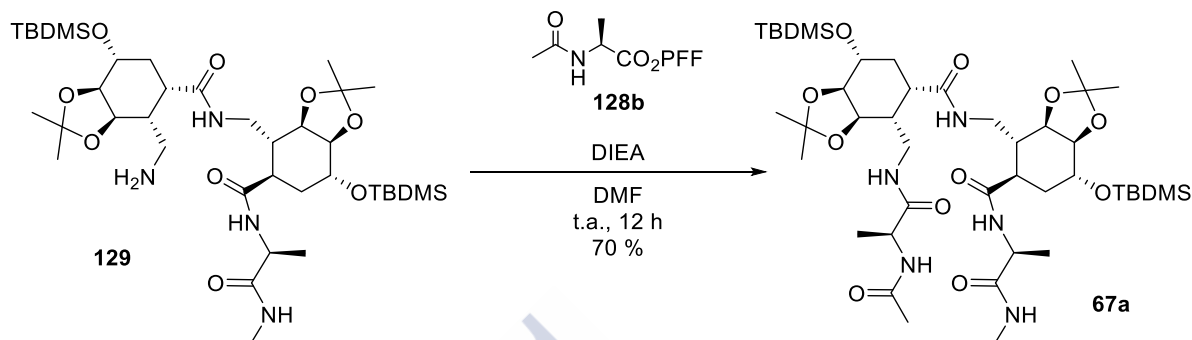


En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el péptido **134** (0.16 g, 0.20 mmoles) en MeOH (15 mL). La disolución se desoxigenó bajo atmósfera de argón y después se añadió Ni-Raney (1.6 ml, 10% en peso). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 12 h, tras las cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 2:3) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto más polar ( $R_f=0.0$ ). La suspensión se filtró sobre Celita, se lavó con MeOH (3x10 mL) y el filtrado se eliminó a vacío en el rotavapor para dar lugar a la amina (**129**) como un aceite transparente que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

5.1.27 Síntesis del *N*-Ac-L-Ala-OPFF (**128b**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió *N*-Ac-L-Ala-OH comercial (**128a**) (0.10 g, 0.76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30.0 mL), se enfrió a 0 °C y se añadieron DIC (0.12 mL, 1.14 mmol, 1.5 eq) y pentafluorofenol (0.42 g, 2.28 mmol, 3.0 eq). La reacción se agitó bajo argón 3 h a 0 °C y 12 h a t.a., tras las cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.1$ ) y la aparición de un producto de reacción menos polar ( $R_f=0.4$ ). El crudo de reacción se añadió sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), se decantó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar al *N*-Ac-L-Ala-OPFF (**128b**) como un aceite transparente (rendimiento cuantitativo).

**5.1.28 Síntesis de la (3aR,4R,5S,7R,7aR)-4-(((S)-2-acetamidopropanamido)metil)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-N-(((3aR,4R,5R,7R,7aR)-7-(((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-5-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamoyl)hexahidrobencod[1,3]dioxol-4-il)metil)-2,2-dimetilhexahidrobencod[1,3]dioxol-5-carboxamida (67a)**



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió el tripéptido **129** (0.16 g, 0.20 mmol) en DMF seca (10 mL), se añadió DIEA (0.04 mL, 0.20 mmol, 1.0 eq) y se agitó bajo argón a t.a. hasta comprobar que el pH era básico. Sobre esta disolución se añadió el compuesto **128b** (0.17 g, 0.3 mmol, 1.5 eq) y se mantuvo la agitación durante 12 h, al cabo de las cuales se comprobó por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f=0.0$ ). La mezcla resultante se diluyó con AcOEt (50 mL), se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (2x40 mL) y con  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El crudo de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5), para dar lugar al tetrapéptido **67a** (0.13 g, 70 %) como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-28.5^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

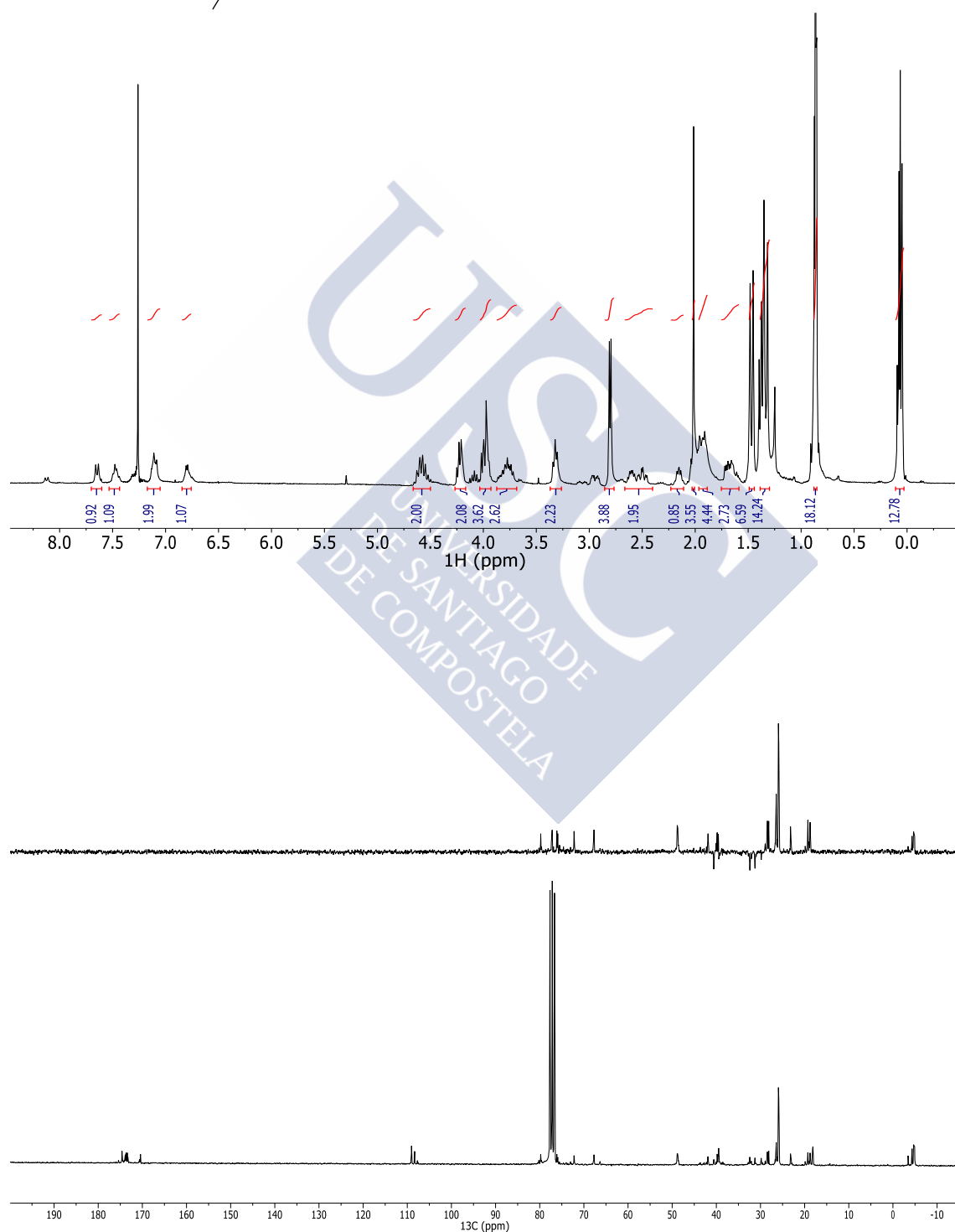
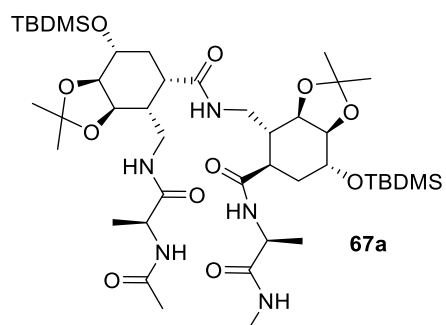
**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm):** 0.01-0.13 (m, 12H, 4x $\text{CH}_3$ ), 0.82-0.91 (m, 18H, 2x( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 1.29-1.43 (m, 12H, 4x $\text{CH}_3$ ), 1.47 (d,  $J=8.3$  Hz, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.59-1.74 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 3H), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.09-2.22 (m, 1H), 2.42-2.65 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.27-3.38 (m, 2H), 3.68-3.89 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 4H), 4.17-4.28 (m, 2H), 4.50-4.68 (m, 2H, 2xCH), 6.74-6.85 (m, 1H, NH), 7.06-7.17 (m, 2H, 2xNH), 7.42-7.52 (m, 1H, NH), 7.65 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, NH).

**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm):** -4.9 ( $\text{CH}_3$ ), -4.8 ( $\text{CH}_3$ ), -4.7 ( $\text{CH}_3$ ), -4.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 (C), 18.2 (C), 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 (CH), 28.4 (CH), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 (CH), 39.8 (CH), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 41.9 (CH), 48.7 (CH), 48.9 (CH), 67.7 (CH), 72.2 (CH), 76.1 (CH), 77.4 (CH), 79.8 (CH), 108.3 (C), 109.0 (C), 170.4 (C=O), 173.4 (C=O), 173.7 (C=O), 173.9 (C=O), 174.6 (C=O).

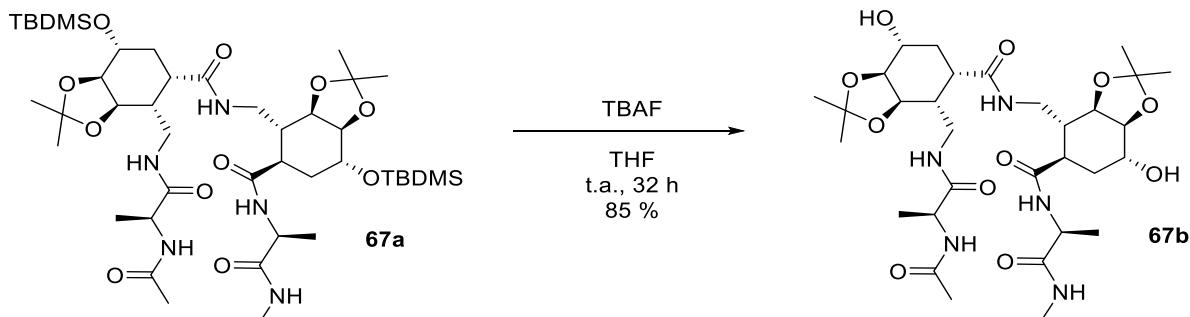
**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3291 (a, NH), 1639 (f, C=O).

**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{N}_5\text{O}_{11}\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 898.5387. Encontrado: 898.5388.





**5.1.29 Síntesis de la (3aR,4R,5S,7R,7aS)-4-(((S)-2-acetamidopropanamido)metil)-7-hidroxi-N-(((3aR,4R,5R,7R,7aS)-7-hidroxi-2,2-dimetil-5-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamoyl)hexahidrobencod[1,3]dioxol-4-il)metil)-2,2-dimetilhexahidrobencod[1,3]dioxol-5-carboxamida (67b)**



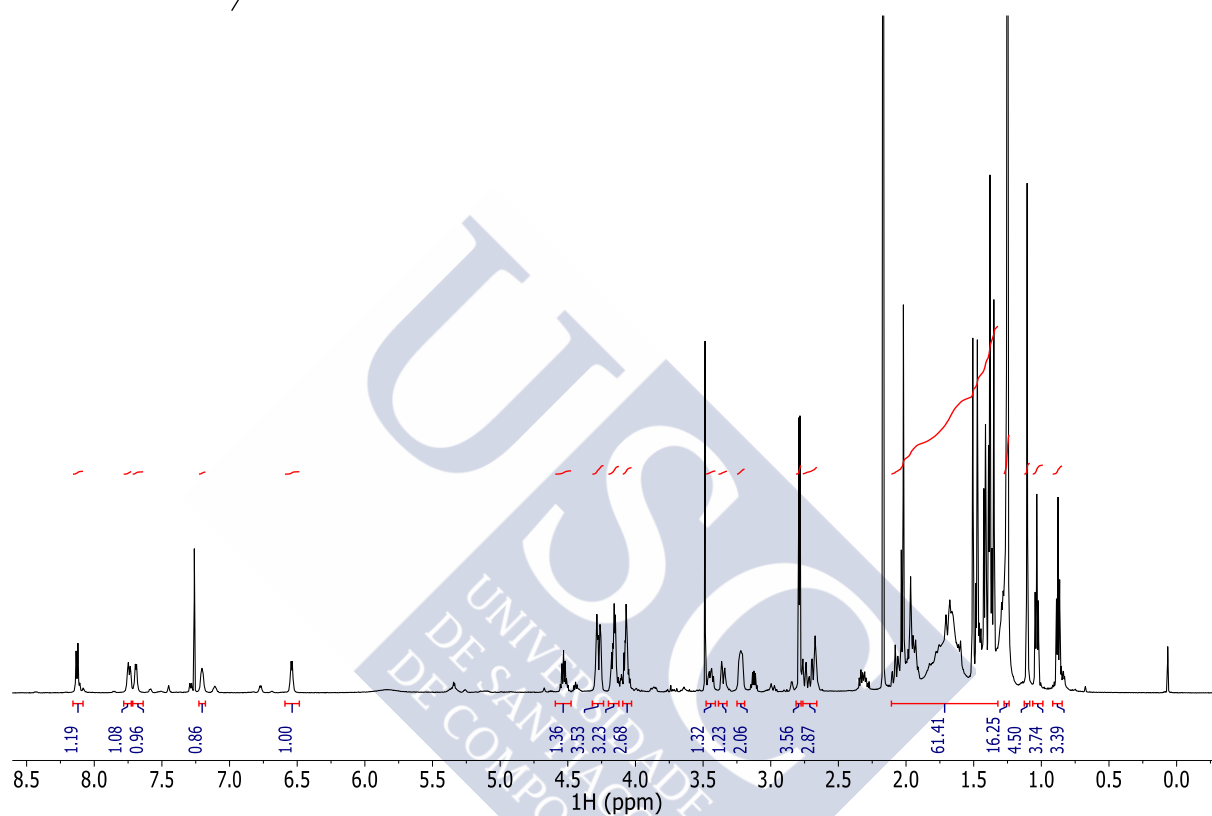
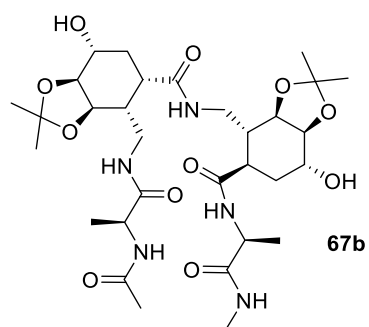
En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disolvió el tetrapéptido **67a** (0.03g, 0.04 mmol) en THF seco (1.0 mL), se añadió TBAF (1 M en THF) (0.5 mL, 0.08 mmol, 2.2 eq) y se agitó a t.a. durante 32 h. Al cabo de este tiempo se comprobó por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.5$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f=0.3$ ). La reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1), obteniéndose el tetrapéptido **67b** (0.02 g, 85 %) como un aceite transparente.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ :  $-4.2^\circ$  ( $c$  0.9, MeOH).

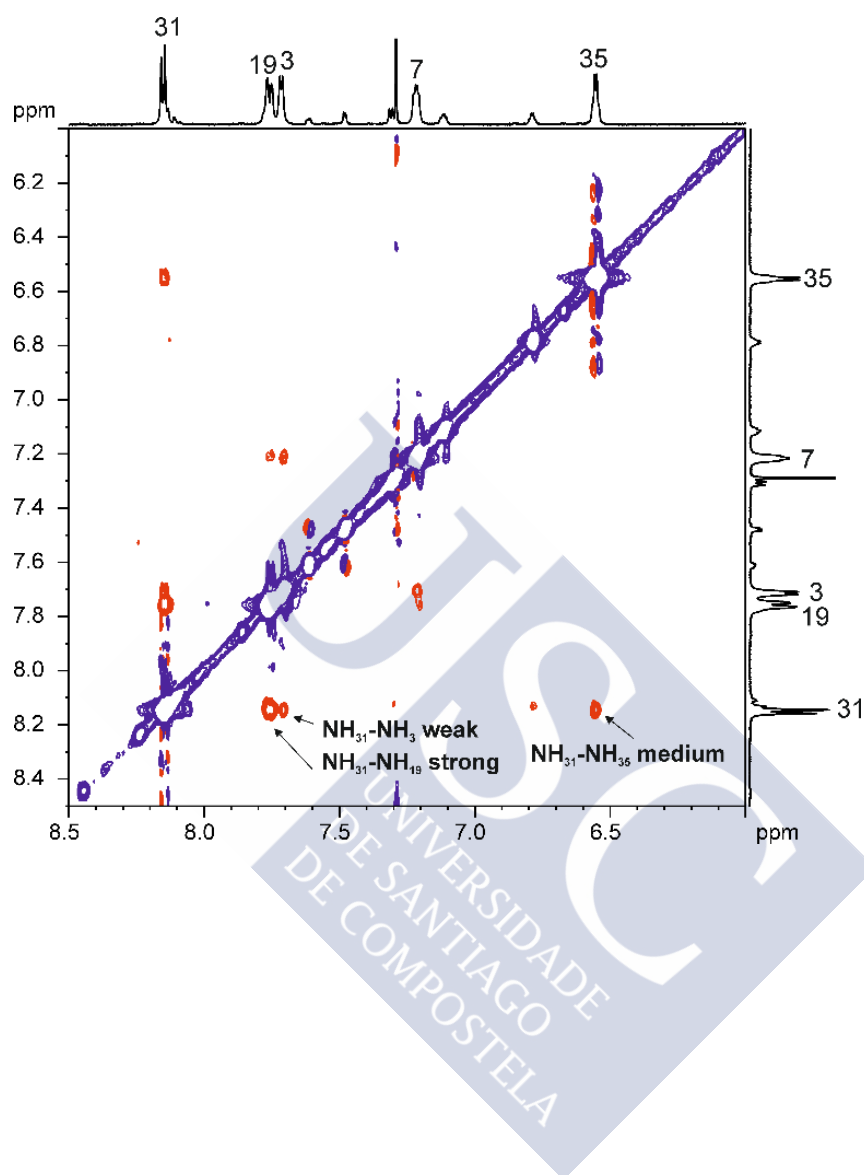
**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 0.88 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (s, 16H,  $4\times\text{CH}_3+2\times\text{CH}_2$ ), 1.33-2.11 (m, 6H,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2+2\times\text{CH}$ ), 2.65-2.77 (m, 2H,  $2\times\text{CH}$ ), 2.79 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.19-3.25 (m, 2H, OH), 3.35 (dt,  $J=14.2, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42-3.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03-4.20 (m, 5H,  $\text{CH}_2+4\times\text{CH}$ ), 4.24-4.32 (m, 3H,  $3\times\text{CH}$ ), 4.49-4.56 (m, 1H, CH), 6.54 (q,  $J=4.8$  Hz, 1H, NH), 7.18-7.22 (m, 1H, NH), 7.69 (d,  $J=6.2$  Hz, 1H, NH), 7.72-7.77 (m, 1H, NH), 8.12 (t,  $J=8.3$  Hz, 1H, NH).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3290 (a, NH y OH), 1643 (f, C=O).

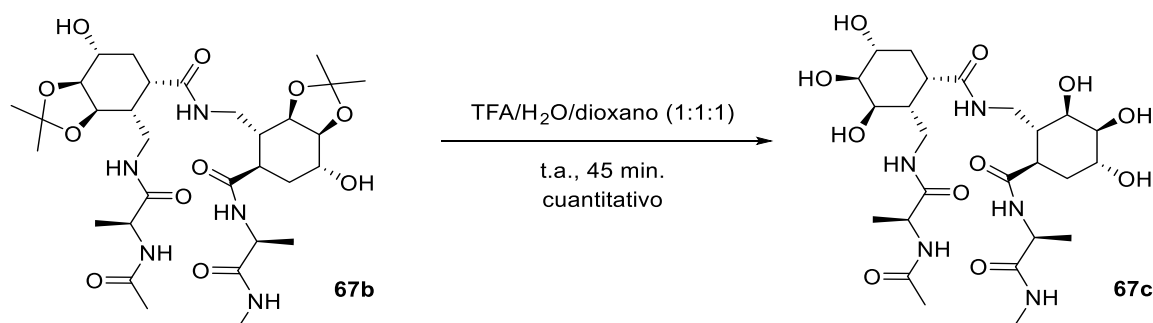
**EMAR (ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_{11}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 670.3665. Encontrado: 670.3661.



ROESY (5 mM, +25 °C, 600 Mz, t-mix= 600 ms)



**5.1.30 Síntesis de la (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(((*S*)-2-acetamidopropanamido)metil)-3,4,5-trihidroxi-*N*-(((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,6*R*)-2,3,4-trihidroxi-6-(((*S*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)carbamoil)ciclohexil)metil)ciclohexano-1-carboxamida (**67c**)**

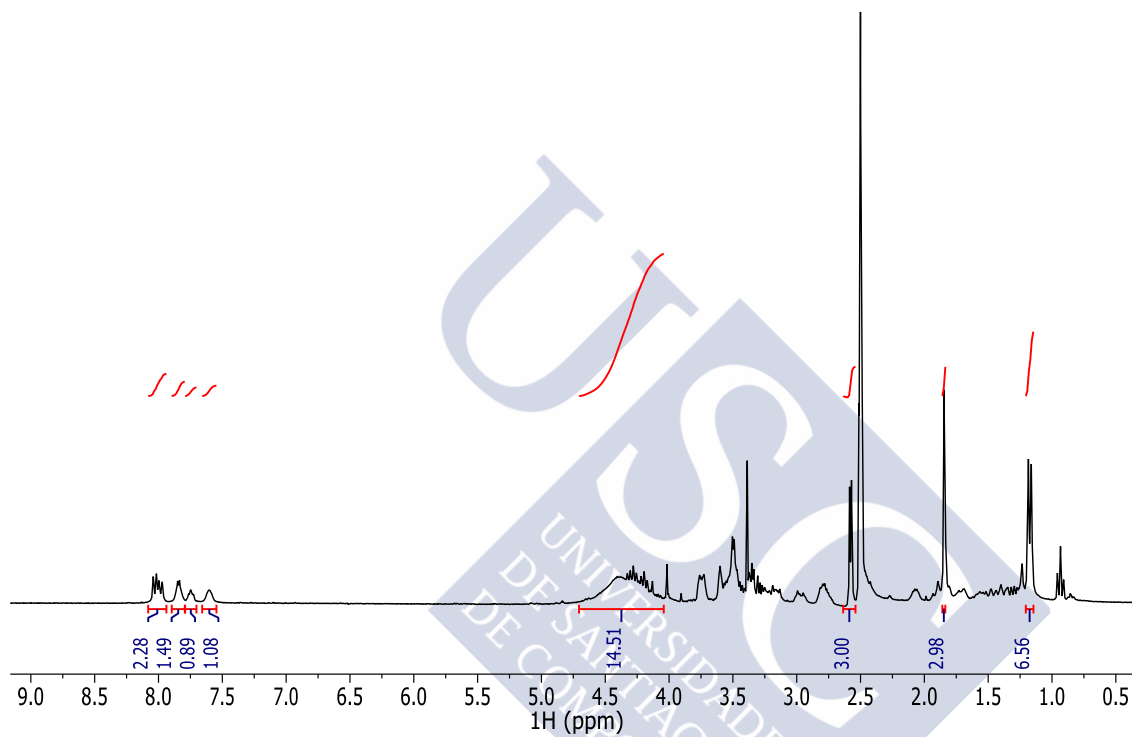
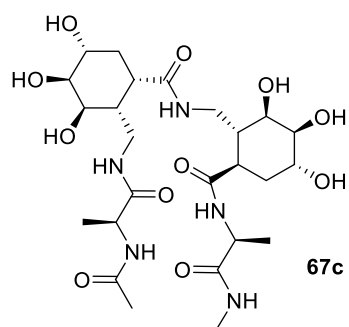


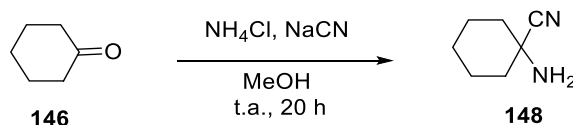
En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disolvió el tetrapéptido **67b** (0.03g, 0.04 mmol) en una mezcla TFA/H<sub>2</sub>O/dioxano (1:1:1) (3 mL). La disolución resultante se agitó a t.a. durante 45 min., comprobándose al cabo de este tiempo por ccfc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*=0.5) y la aparición de un producto de reacción más polar (*R<sub>f</sub>*=0.0). La mezcla de reacción se concentró a sequedad, coevaporando con tolueno (3x1 mL), para dar lugar al tetrapéptido **67c** como un aceite (rendimiento cuantitativo).

**RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm):** (señales más significativas) δ 1.17 (d, *J*=6.0 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (d, *J*=4.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.60 (s, 1H, NH), 7.75 (t, *J*=5.8 Hz, 1H, NH), 7.84 (q, *J*=4.4 Hz, 1H, NH), 8.01 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 2H, 2xNH).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3298 (a, NH y OH), 1639 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 590.3032. Encontrado: 590.3028.

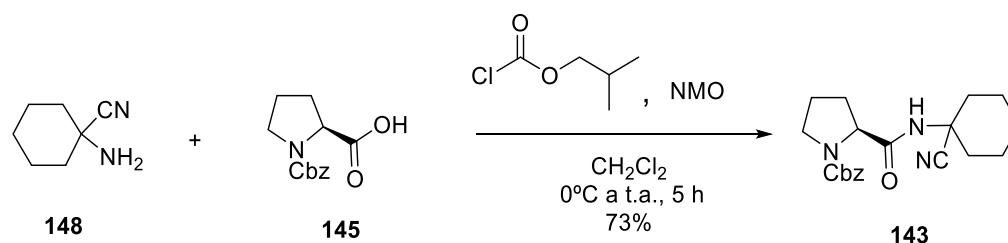


5.1.31 Síntesis del 1-aminociclohexano-1-carbonitrilo (**148**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió hexanona (**146**) (1.00 g, 10.20 mmol) en MeOH seco (25 mL), se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.60 g, 11.30 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó bajo argón a t.a. durante 3 h. Se añadió entonces NaCN (1.10 g, 22.44 mmol, 2.2 eq) y se continuó la agitación hasta que, al cabo de 20 h, se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:2) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f=0.5$ ). Sobre la reacción se añadió disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), se concentró el MeOH y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, para dar lugar de forma cuantitativa al 1-aminociclohexano-1-carbonitrilo (**148**) como un aceite ligeramente amarillo cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>99</sup>

<sup>99</sup> *Anales de la Real Academia de Farmacia* **1988**, 54, 502-10.

### 5.1.32 Síntesis del (S)-2-((1-cianociclohexil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (143)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se disolvió la *N*-Cbz-L-prolina (**145**) (0.40 g, 1.60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15.0 mL), se enfrió a 0 °C y se añadieron cloroformato de isobutilo (0.21 mL, 1.60 mmol, 1.0 eq) y NMO (0.35 mL, 3.20 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón durante 10 min y entonces se añadió una disolución del 1-aminociclohexano-1-carbonitrilo (**148**) (0.22 g, 1.77 mmol, 1.1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5.0 mL) y se continuó la agitación dejando que la reacción alcanzase t.a. Después de 5 h se observó por ccfc (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida (*R<sub>f</sub>*=0.9) y la aparición de un producto de reacción más polar (*R<sub>f</sub>*=0.3). Se añadió disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5%) (15 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) para dar lugar al (S)-2-((1-cianociclohexil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (**143**) (0.41 g, 73%) como un aceite transparente.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -97.3° (*c* 3.0, CHCl<sub>3</sub>).

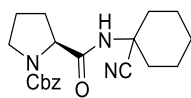
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 1.11-2.60 (m, 14H, 7xCH<sub>2</sub>), 3.32-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20-4.40 (m, 1H, CH), 5.17 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.29-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, NH).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): 21.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (C), 60.3 (CH), 67.6 (CH<sub>2</sub>), 119.9 (CN), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 136.3 (C), 156.9 (C=O), 170.5 (C=O).

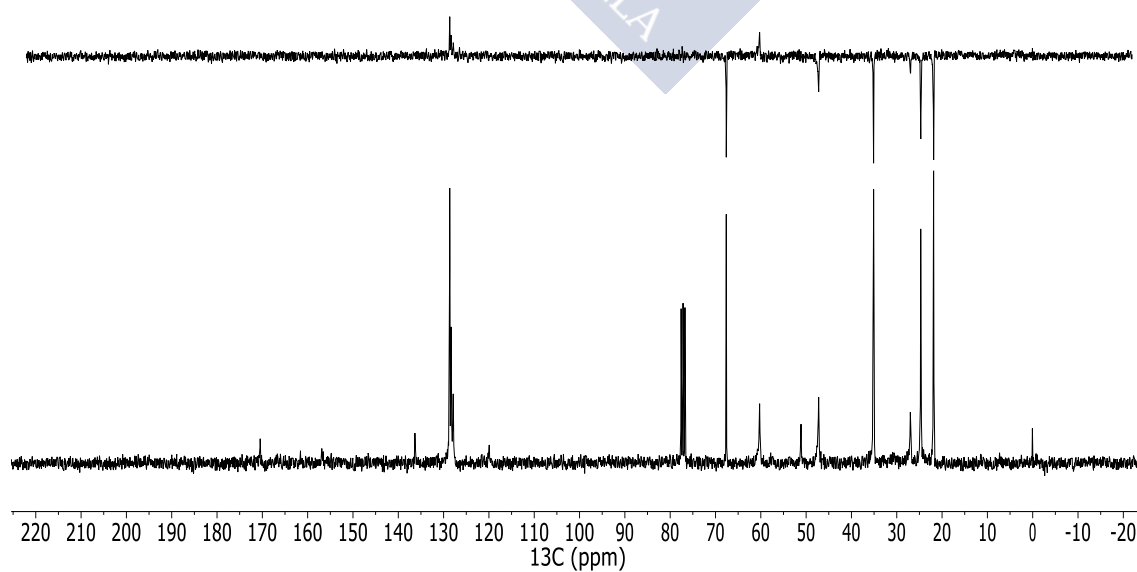
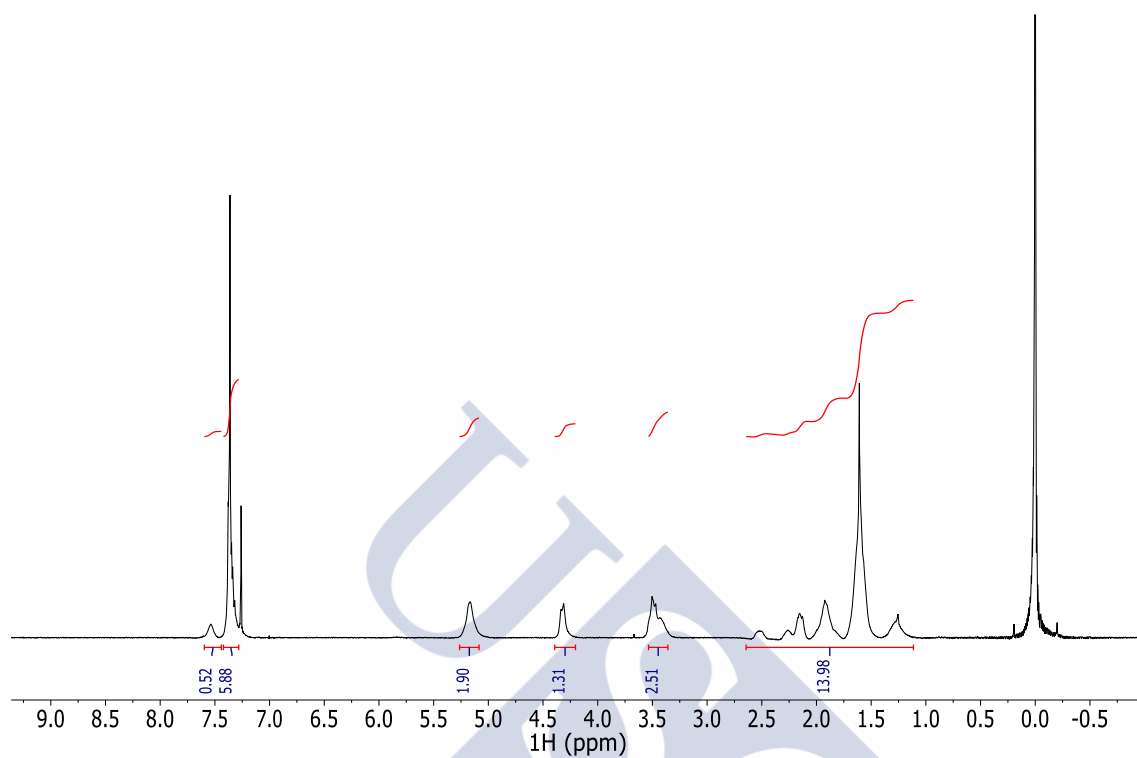
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3305(a, NH), 2350 (d, CN), 1702 (f, C=O), 1674 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 378.1788. Encontrado: 378.1789.

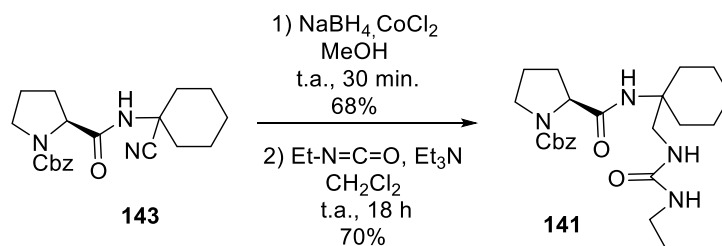




143



### 5.1.33 Síntesis del (S)-2-((1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (**141**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el producto de partida **143** (0.12 g, 0.34 mmol) en 15 mL de MeOH y se añadieron CoCl<sub>2</sub> (0.16 g, 1.19 mmol, 3.5 eq) y NaBH<sub>4</sub> (0.27 g, 7.14 mmol, 21 eq), este último lentamente en pequeñas porciones (se desprende H<sub>2</sub> y burbujea violentamente). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min., al cabo de los cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:1) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.4$ ) y la aparición de un producto de reacción mucho más polar ( $R_f=0.0$ ). La mezcla se concentró a sequedad, se suspendió en H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, dando lugar a un aceite marrón (0.10 g, 68%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el aceite obtenido en la etapa anterior (0.10 g, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 mL) y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.10 mL, 0.74 mmol, 2.6 eq) e isocianato de etilo (0.02 mL, 0.19 mmol, 0.7 eq). La mezcla se agitó bajo argón a t.a. durante 18 h, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt) que se había formado un nuevo producto ( $R_f=0.3$ ). La reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) para dar lugar al (S)-2-((1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (**141**) (0.06 g, 70%) como un sólido amorfo de color blanco.

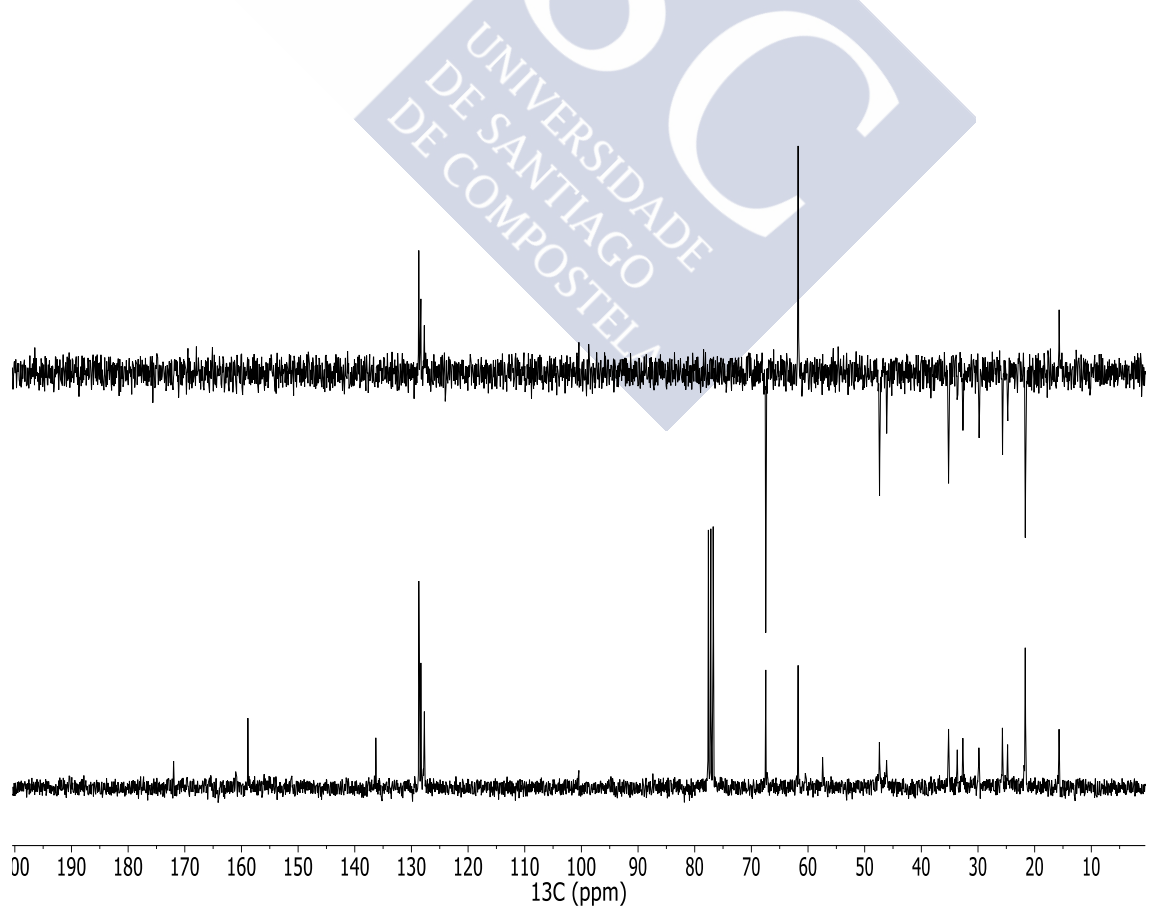
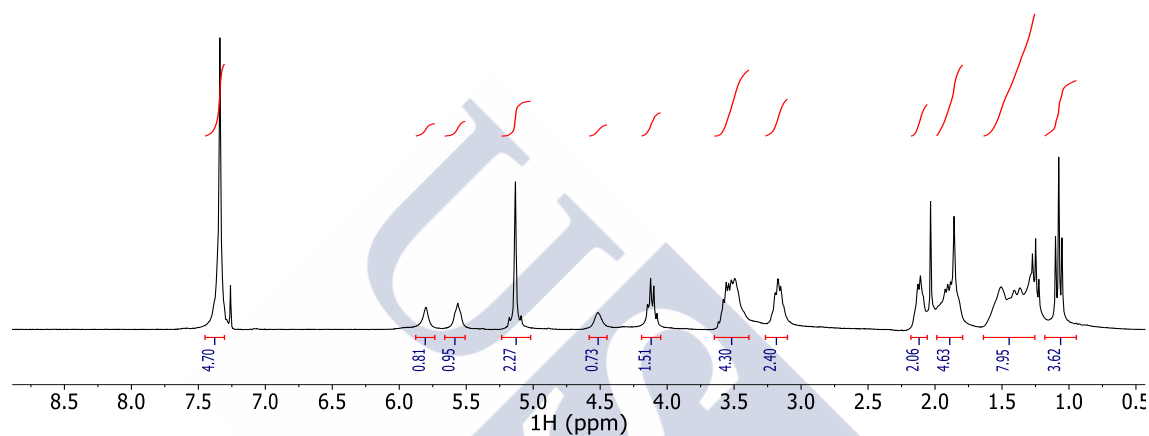
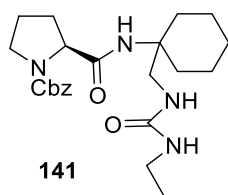
$[\alpha]_D^{25}$ : -0.7° (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 1.08 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.64 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 1.79-1.99 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.07-2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.04-3.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38-3.67 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 4.06-4.22 (m, 1H, CH), 4.52 (s, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.50-5.64 (m, 1H, NH), 5.80 (s, 1H, NH), 7.34 (s, 5H, 5xAr-H).

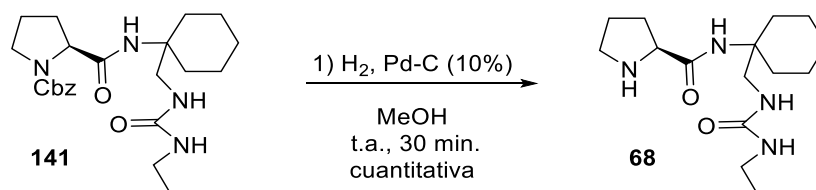
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** 15.7 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (C), 61.8 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 136.3 (C), 158.9 (C=O), 172.0 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3348 (a, NH), 1660 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 431.2660. Encontrado: 431.2660.



#### 5.1.34 Síntesis de la (S)-N-(1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)pirrolidin-2-carboxamida (**68**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el producto de partida **141** (0.06 g, 0.13 mmol) en MeOH (5 mL). La disolución se desoxigenó bajo atmósfera de argón y después se añadió Pd-C 10% (0.06 g, 10% en peso). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 30 min, tras los cuales se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto más polar ( $R_f=0.0$ ). La suspensión se filtró sobre Celita, se lavó con MeOH (3x5 mL) y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar a la (S)-N-(1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)pirrolidin-2-carboxamida (**68**) 0.04 g (cuantitativo) como un aceite transparente.

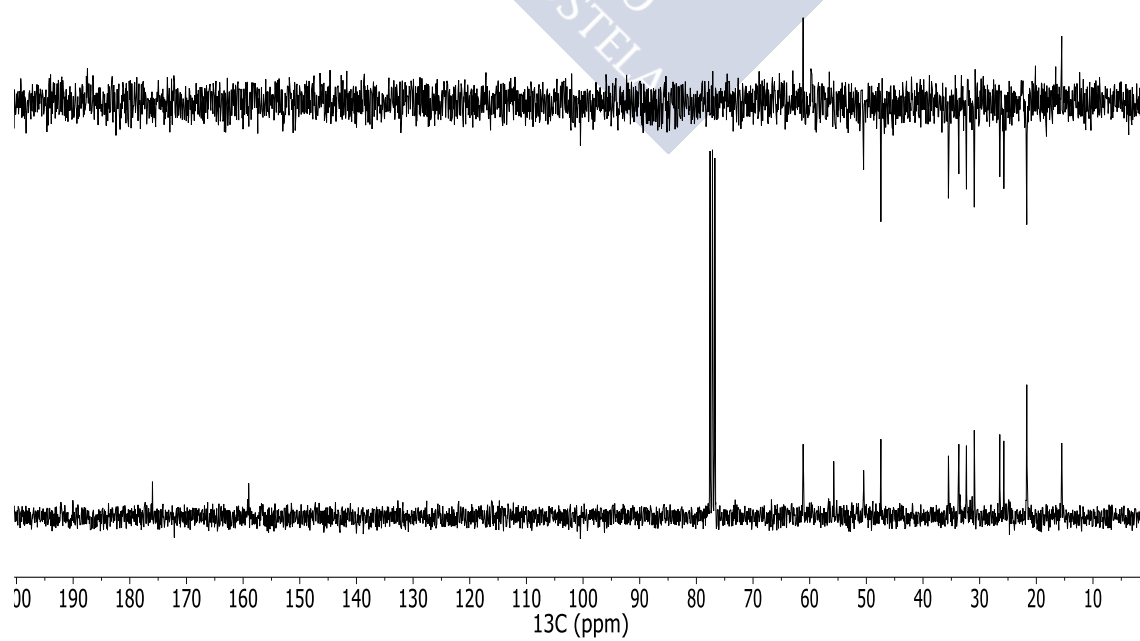
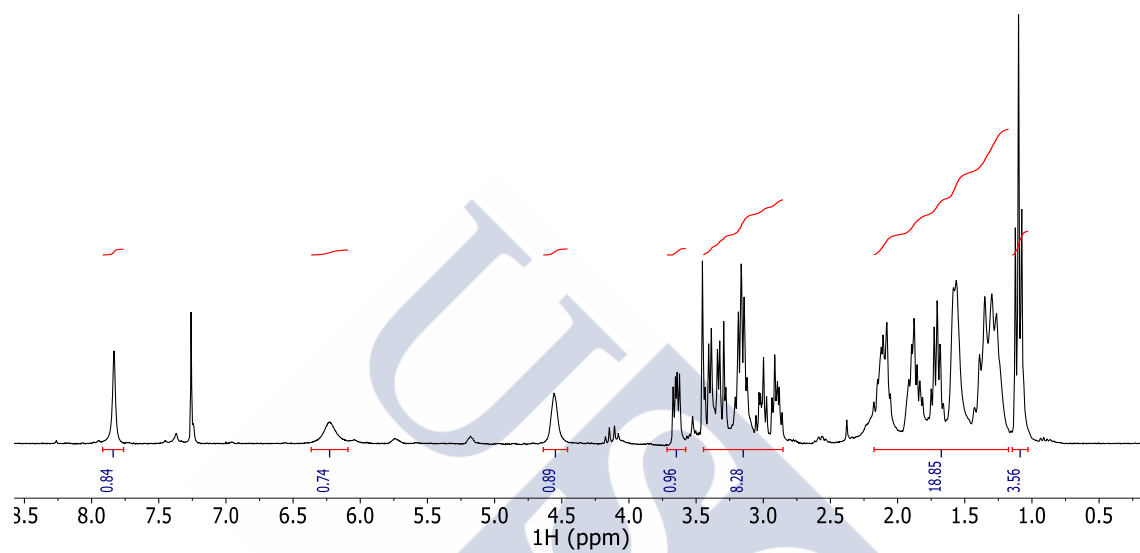
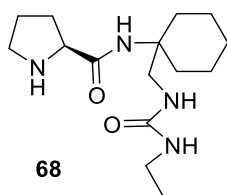
$[\alpha]_D^{21}$ :  $-47.7^\circ$  (c 2.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)**: 1.10 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.15-2.24 (m, 14H), 2.83-3.47 (m, 6H), 3.65 (dd,  $J=9.2, 5.1$  Hz, 1H, CH), 4.55 (s, 1H, NH), 6.22 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, NH).

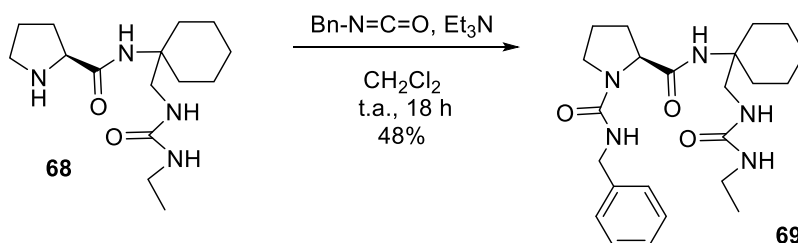
**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm)**: 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 (C), 61.2 (CH), 159.0 (C=O), 176.0 (C=O).

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 3304 (a, NH), 1674 (f, C=O).

**EMAR ( $\text{ESI}^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 297.2292. Encontrado: 297.2294.



### 5.1.35 Síntesis de la (*S*)-*N*-bencil-*N'*-(1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**69**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el producto de partida **68** (0.06 g, 0.13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (2 mL) y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.07 mL, 0.52 mmol, 4.0 eq) e isociano de bencilo 0.02 mL (0.13 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó bajo argón a t.a. durante 18 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt) que se había formado un nuevo producto (*R*<sub>F</sub>=0.6). La reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (AcOEt/Hex 1:1) para dar lugar a la (*S*)-*N*-bencil-*N'*-(1-((3-etilureido)metil)ciclohexil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (**69**) (0.06 g, 70%) como un polvo blanco.

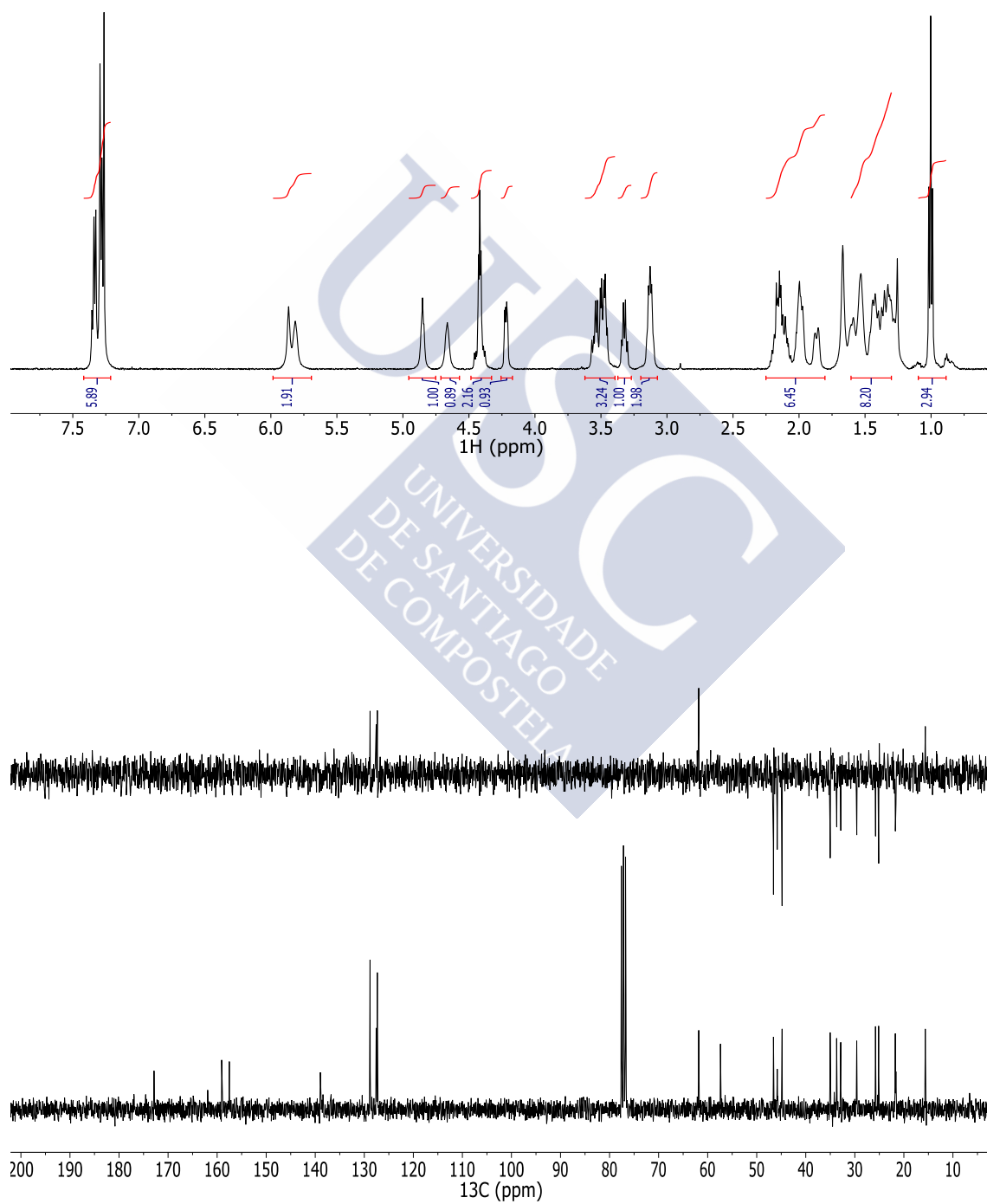
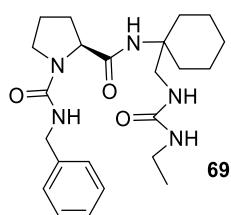
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: 2.8° (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm):** 1.00 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29-1.61 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 1.81-2.23 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 3.12 (dt, *J*=11.7, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (q, *J*=7.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.43-3.63 (m, 3H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 4.14-4.27 (m, 1H, CH), 4.31-4.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.61-4.74 (m, 1H, NH), 4.85 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, NH), 5.82 (s, 1H, NH), 5.87 (s, 1H, NH), 7.22-7.42 (m, 5H, 5xAr-H).

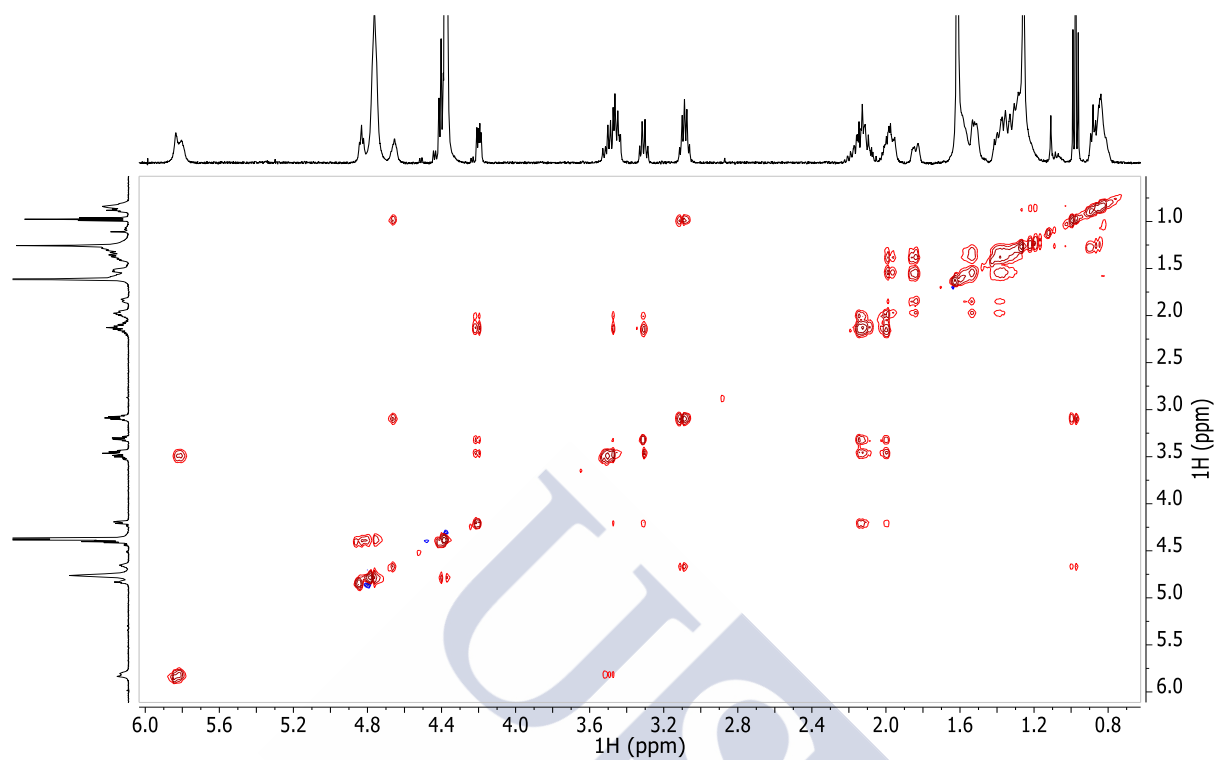
**RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm):** 15.6 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (C), 61.8 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 139.0 (C), 157.5 (C=O), 159.1 (C=O), 172.9 (C=O).

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3312 (a, NH), 1702 (f, C=O), 1620 (f, C=O).

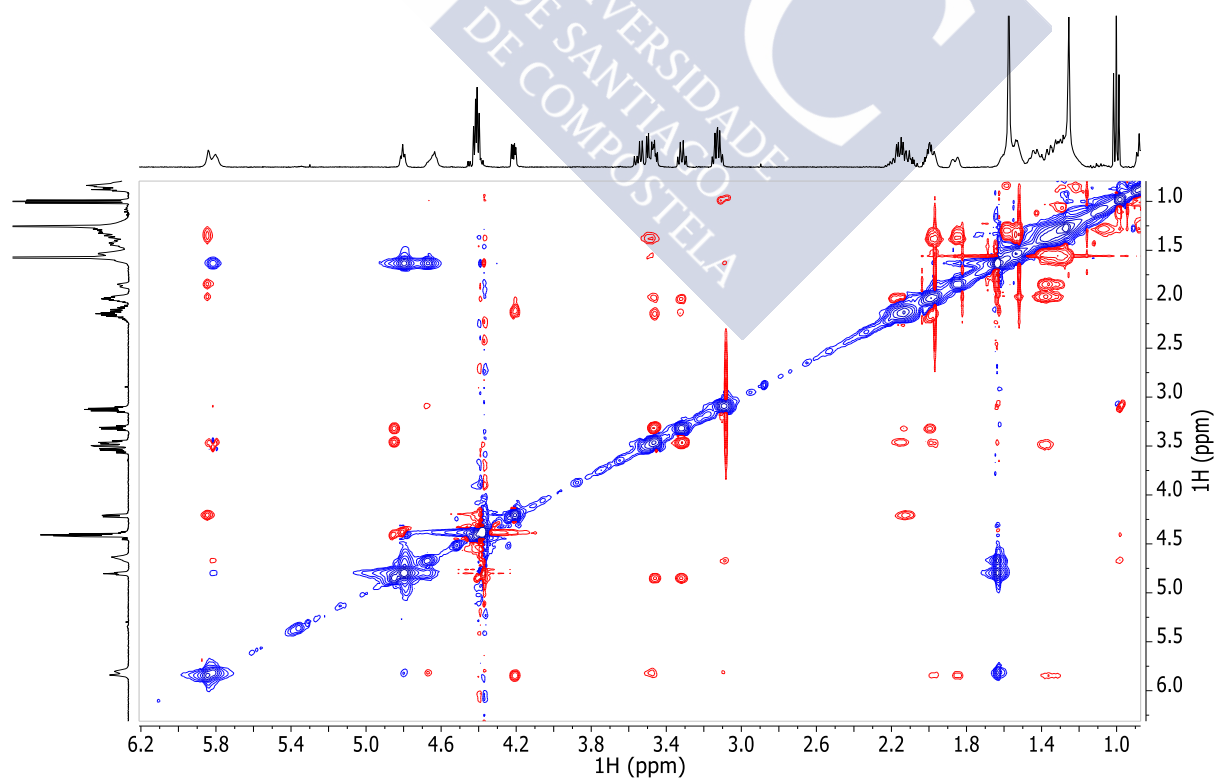
**EMAR (ESI<sup>+</sup>):** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 452.2632. Encontrado: 452.2629.



TOCSY (5 mM, +25 °C, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

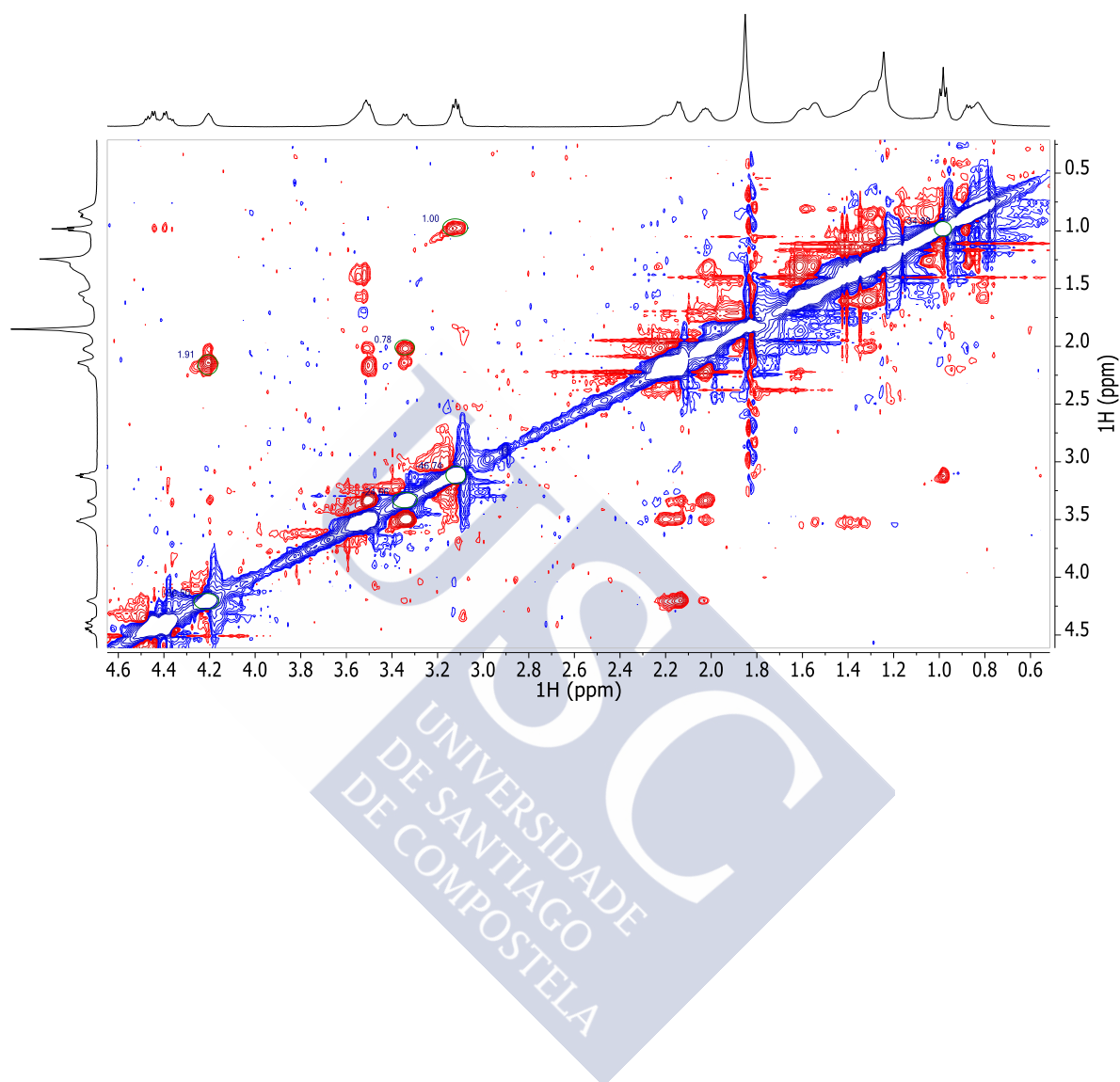


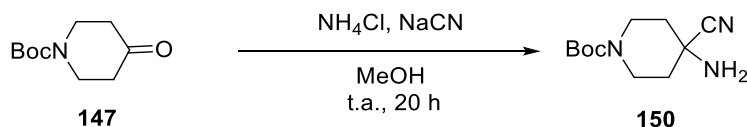
NOESY (5 mM, +25 °C, 500 Mz, t-mix= 600 ms)





NOESY (5 mM, -10 °C, 500 Mz, t-mix= 600 ms)



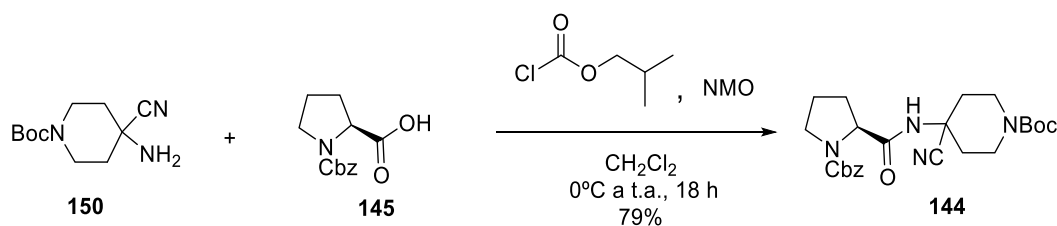
5.1.36 Síntesis del 4-amino-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**150**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió el 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**147**) (1.00 g, 5.01 mmol) en MeOH seco (20 mL), se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0.30 g, 5.52 mmol, 1.1 eq) y la mezcla resultante se agitó vigorosa a t.a. durante 3 h. Se añadió entonces NaCN (0.30 g, 5.52 mmol, 1.1 eq) y se mantuvo la agitación durante 20 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc (AcOEt/Hex 1:3) la desaparición del producto de partida ( $R_f = 0.3$ ) y la aparición de un producto de reacción más polar ( $R_f = 0.2$ ). Se añadió entonces disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5%) (10 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL), se concentró el MeOH y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar lugar al 4-amino-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**150**) como un sólido amorfo de color blanco cuyos datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía.<sup>100</sup>



<sup>100</sup> Geoghegan, K.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1934-1937.

### 5.1.37 Síntesis del (S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**145**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvió *N*-Cbz-L-Pro-OH comercial (**145**) (0.50 g, 2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (25 mL), se enfrió a 0 °C y se añadieron cloroformiato de isobutilo (0.25 mL, 2.00 mmol, 1.0 eq) y NMO (1.55 mL, 4.00 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó bajo argón durante 15 min y entonces se añadió una disolución de 4-amino-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**150**) (0.50 g, 2.2 mmol, 1.1 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (15 mL) y se continuó la agitación dejando que la reacción alcanzase la t.a. Después de 20 h, se observó por ccfc ( $\text{AcOEt/Hex}$  1:3) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.0$ ). Se añadió disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) (25 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x25 mL). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $\text{AcOEt/Hex}$  1:2) para dar lugar al (S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**144**) (0.41 g, 79%) como un aceite transparente.

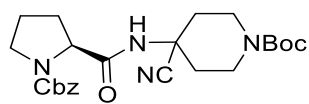
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -57.2° (*c* 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm): 1.47 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.64-2.58 (m, 8H, 4x $\text{CH}_2$ ), 3.04-3.90 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 4.30 (s, 1H, CH), 5.16 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -Ph), 7.35 (s, 5H, 5xAr-H), 7.77 (s, 1H, NH).

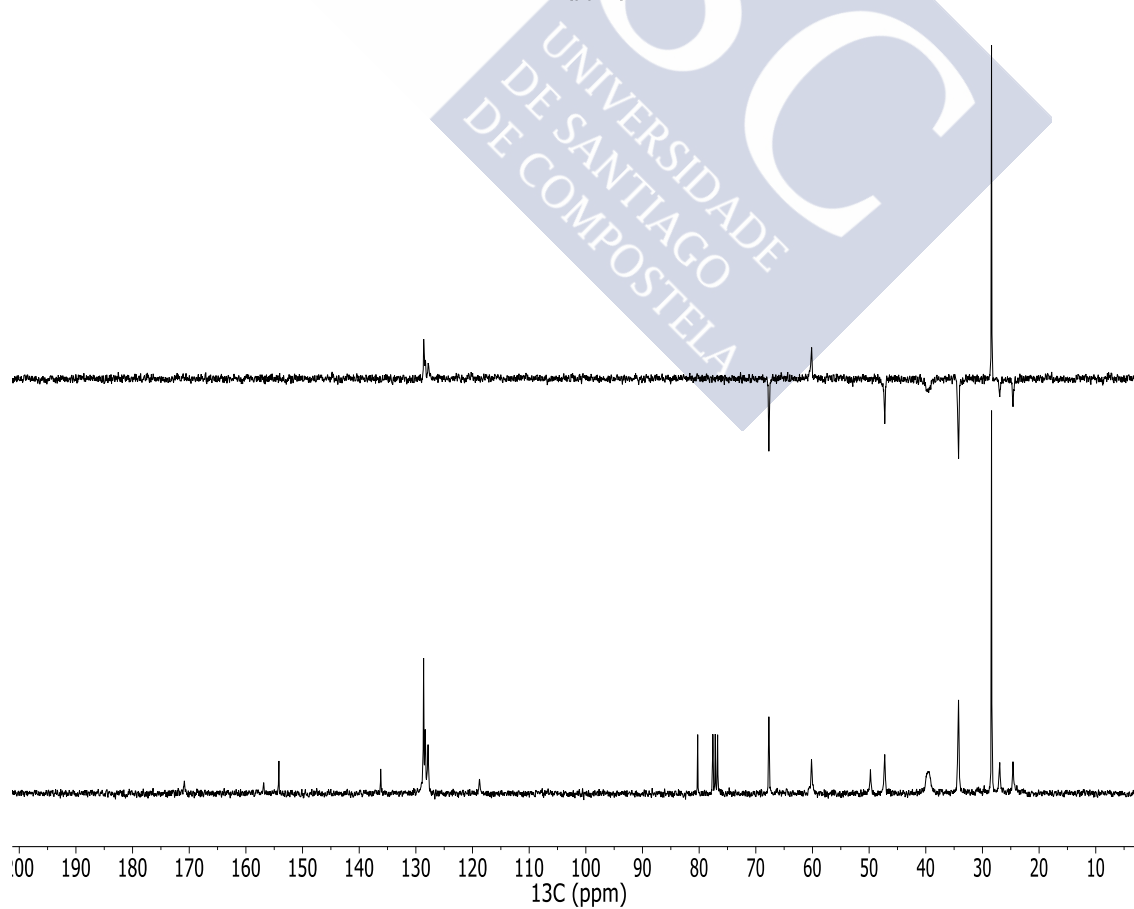
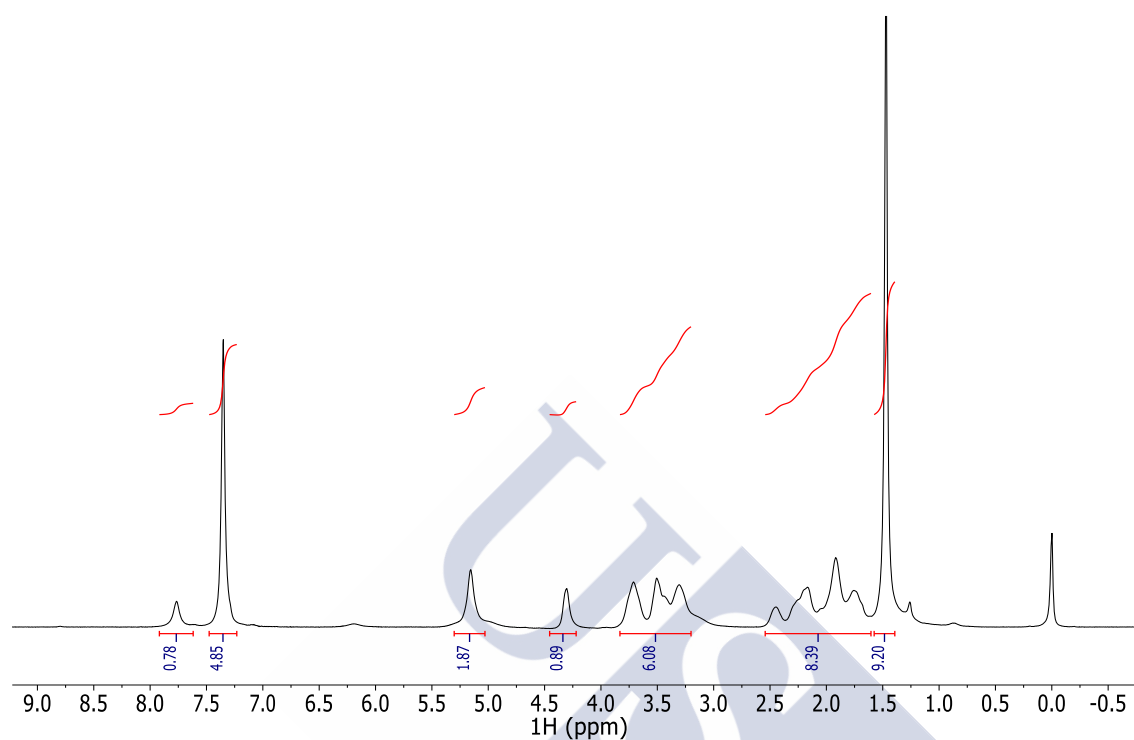
**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz, ppm): 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8 (C), 60.2 (CH), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 80.3 (C), 118.8 (CN), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 136.2 (C), 154.2 (C=O), 156.9 (C=O), 170.9 (C=O).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3299 (a, NH), 2350 (d, CN), 1696 (f, C=O).

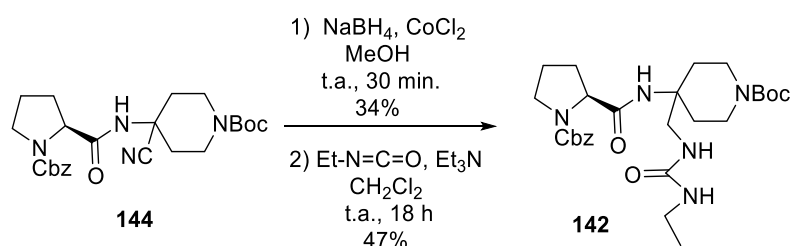
**EMAR (ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 479.2263. Encontrado: 479.2265.



**144**



### 5.1.38 Síntesis del (S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-((3-etilureido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**142**)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió el producto de partida **144** (0.50 g, 1.10 mmol) en MeOH (50 mL) y se añadieron CoCl<sub>2</sub> (0.50 g, 3.86 mmol, 3.5 eq) y NaBH<sub>4</sub> (0.87 g, 23.00 mmol, 5.9 eq), este último lentamente en pequeñas porciones (se desprende H<sub>2</sub> y burbujea violentamente). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min., al cabo de los cuales se observó por ccf (AcOEt/Hex 1:2), la desaparición del producto de partida (R<sub>f</sub>=0.3) y la aparición de un producto de reacción mucho más polar (R<sub>f</sub>=0.0). La mezcla se concentró a sequedad, se suspendió en H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x25 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad, dando lugar a un aceite marrón (0.16 g, 34%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el aceite obtenido en la etapa anterior (0.16 g, 0.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL) y se añadió Et<sub>3</sub>N (0.2 mL, 1.4 mmol, 4.0 eq) e isocianto de etilo (0.02 mL, 0.25 mmol, 0.7 eq). La mezcla se agitó bajo argón a t.a. durante 18 h, al cabo de las cuales se observó por ccf (AcOEt) que se había formado un nuevo producto (R<sub>f</sub>=0.1). La reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOH 9:1) para dar lugar al (S)-4-(1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-((3-etilureido)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**142**) (0.09 g, 47%) como un sólido blanco.

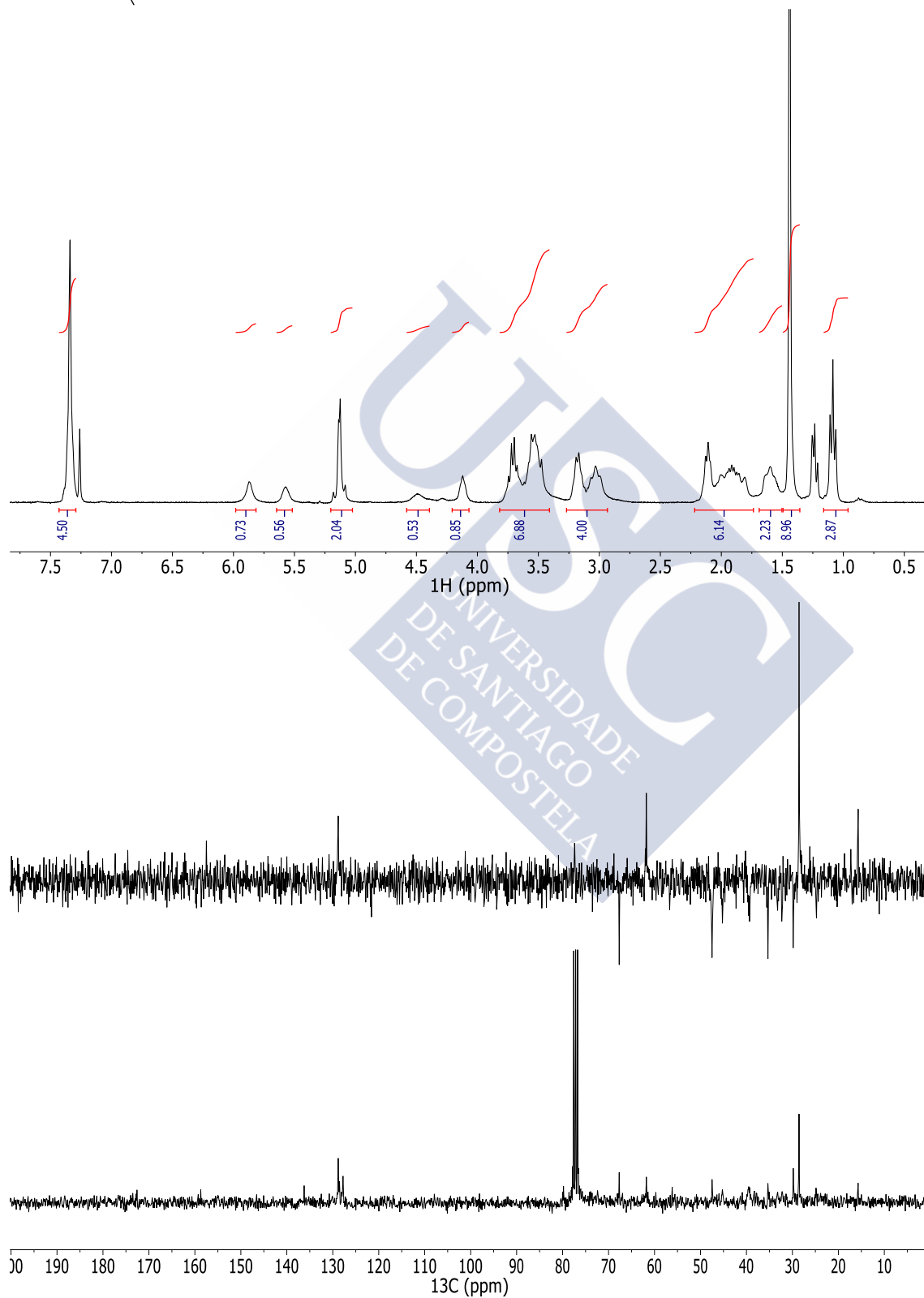
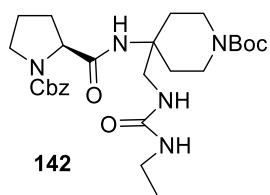
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>: -8.8° (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm): 1.09 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.74-2.19 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 2.93-3.26 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.40-3.82 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>), 4.05-4.19 (m, 1H, CH), 4.49 (s, 1H, NH), 5.05-5.22 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.58 (s, 1H, NH), 5.87 (s, 1H, NH), 7.30-7.38 (m, 5H, 5xAr-H).

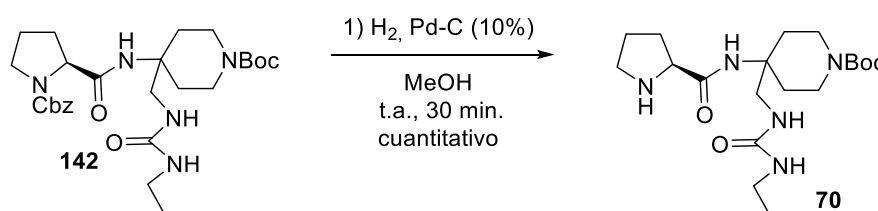
**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): 15.7 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (C), 61.8 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>), 79.8 (C), 127.8 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 136.2 (C), 145.0 (C=O), 158.7 (C=O), 159.3 (C=O), 172.6 (C=O).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3334 (a, NH), 1687 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 532.3130. Encontrado: 532.3130.



### 5.1.39 Síntesis del (S)-4-((3-etilureido)metil)-4-(pirrolidin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**70**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el producto de partida **142** (0.25 g, 0.47 mmol) en MeOH (15 mL), la disolución se desoxigenó bajo atmósfera de argón y después se añadió Pd-C (10%) (0.25 g, 10% en peso). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 30 min, tras los cuales se observó por ccf (AcOEt) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.3$ ) y la aparición de un producto más polar ( $R_f=0.0$ ). La suspensión se filtró sobre Celita, se lavó con MeOH (3x10 mL) y el filtrado se concentró a vacío para dar lugar al (S)-4-((3-etilureido)metil)-4-(pirrolidin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**70**) (cuantitativo) como un aceite transparente.

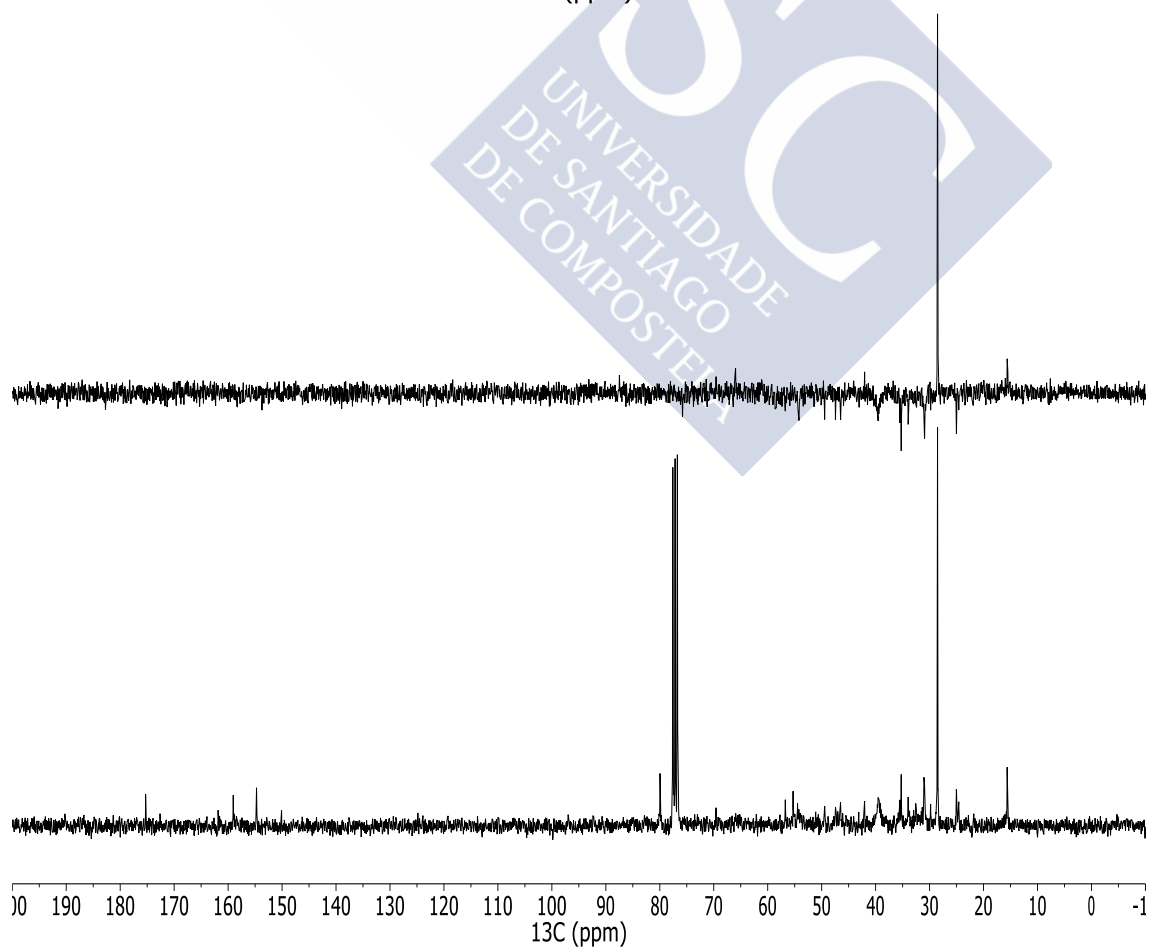
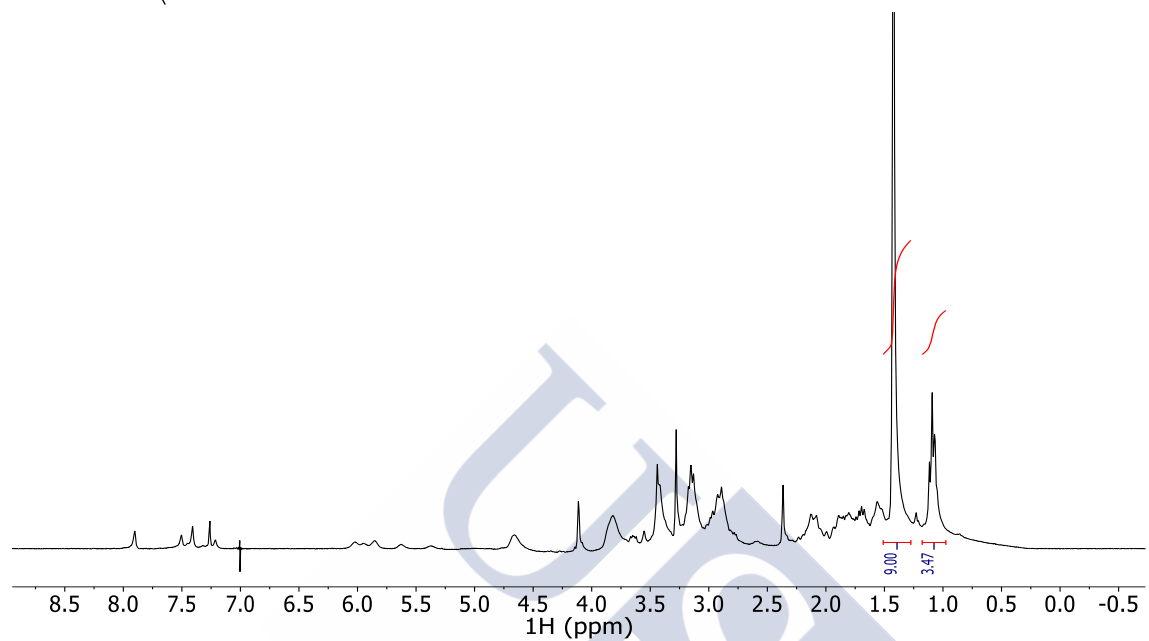
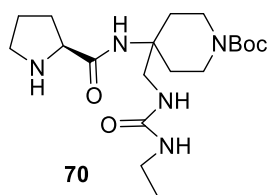
$[\alpha]_D^{23}$ : 49.1° ( $c$  3.2, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm). (Presenta un espectro muy complejo por la presencia de rotámeros. Señales más significativas): 1.03-1.15 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, ppm): 15.6 (CH<sub>3</sub>), 24.6 y 25.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 30.9 y 31.0 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 35.3 y 35.5 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (C) y 56.8 (C), 66.0 (CH), 80.0 (C), 154.7 (C=O), 159.0 (C=O), 175.3 (C=O).

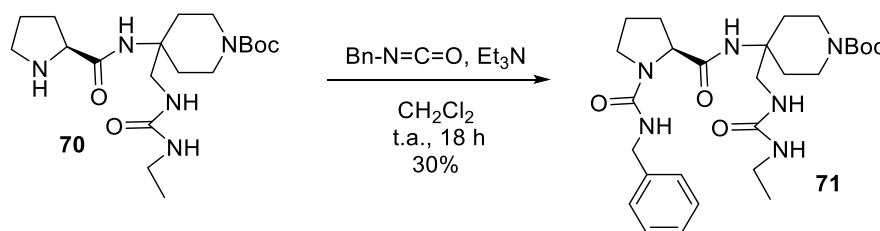
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>): 3321 (a, NH), 1671 (f, C=O).

**EMAR (ESI<sup>+</sup>)**: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NaN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 420.2581. Encontrado: 420.2583.





#### 5.1.40 Síntesis del (S)-4-(1-(bencilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-((3-etilureido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**71**)



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió el producto de partida **70** (0.19 g, 0.47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (15 mL) y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.26 mL, 1.88 mmol, 4.0 eq) e isociano de bencilo (0.06 mL, 0.47 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó bajo argón a t.a. durante 18 h, al cabo de las cuales se observó por ccfc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) que se había formado un nuevo producto ( $R_f=0.3$ ). La reacción se concentró a sequedad y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) para dar lugar al (S)-4-(1-(bencilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-((3-etilureido)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**71**) (0.75 g, 30%) como un sólido amorfo de color blanco.

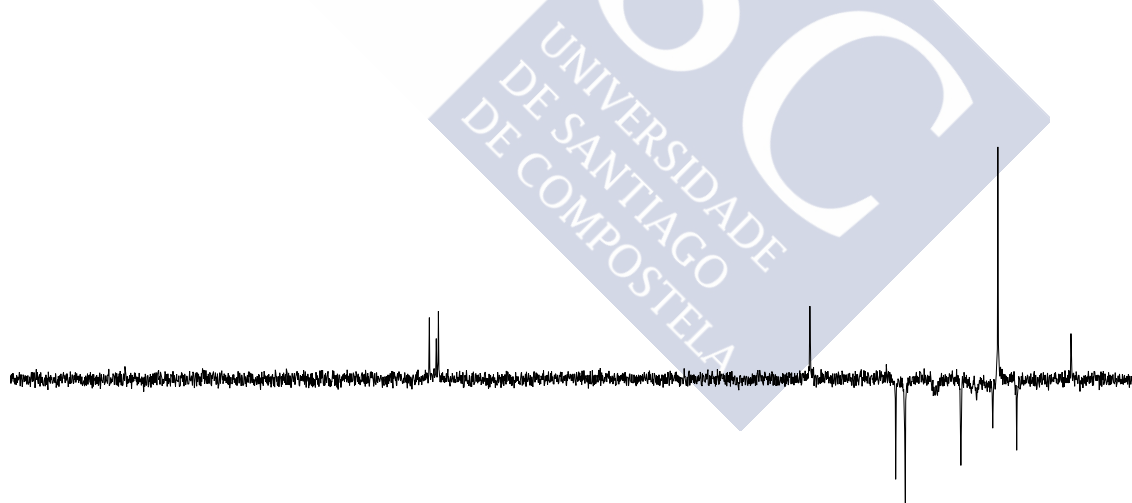
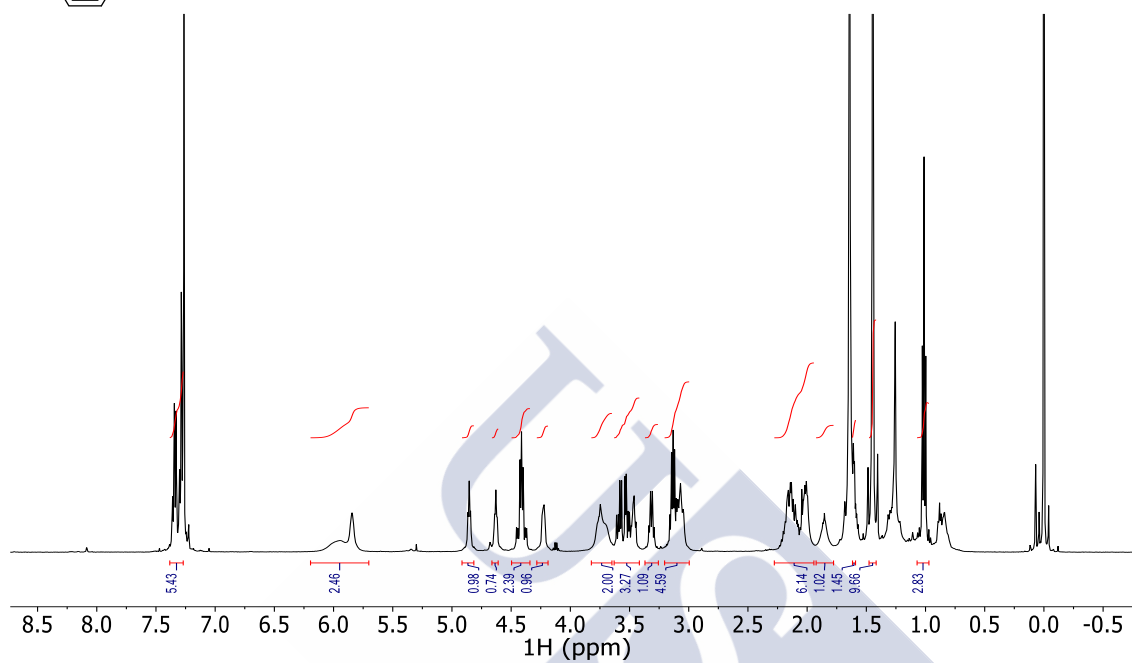
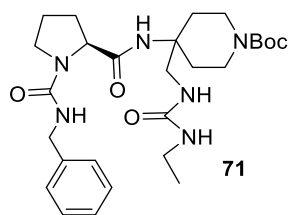
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 13.4° (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):** 1.01 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.55-1.70 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.92 (m, 1H,  $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$ ), 1.97-2.25 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 3.02-3.17 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2$ ), 3.31 (q,  $J=7.7$ , 7.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43-3.63 (m, 3H,  $\text{CH}_2+\text{CH}_2$ ), 3.65-3.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (dd,  $J=7.6$ , 3.8 Hz, 1H, CH), 4.35-4.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.63 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H, NH), 4.85 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H, NH), 5.84 (s, 1H, NH), 5.95 (s, 1H, NH), 7.31-7.38 (m, 5H, 5xAr-H).

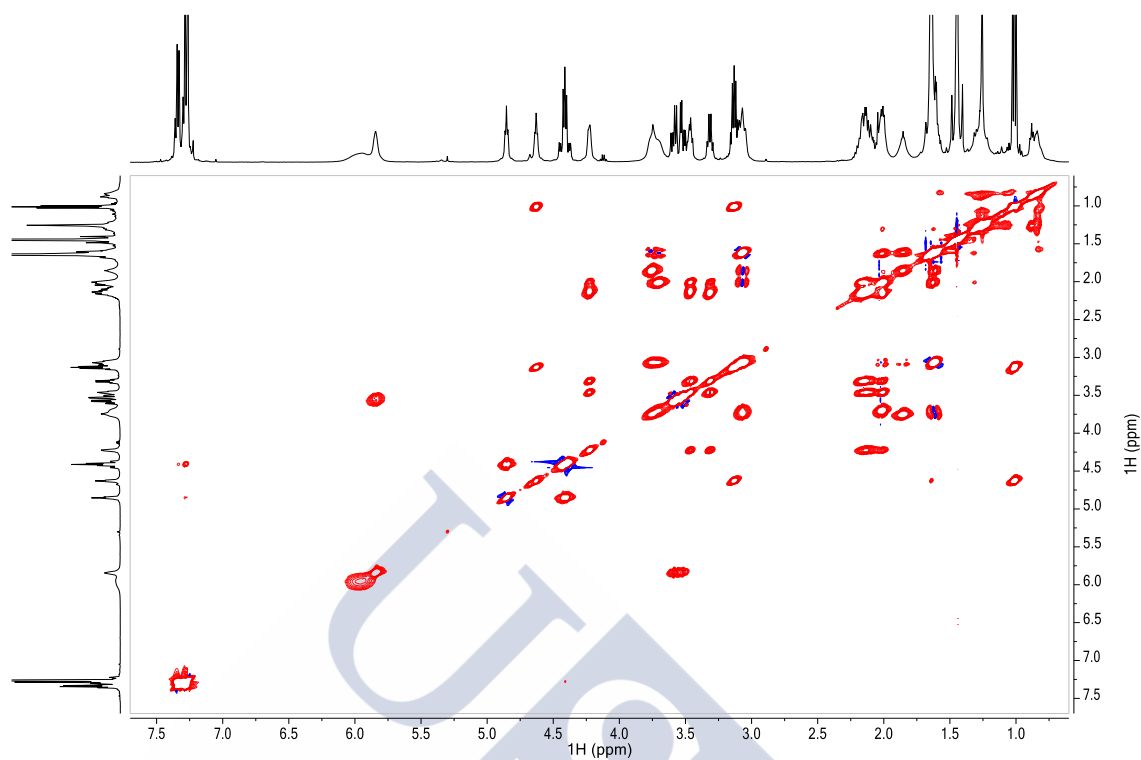
**RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm):** 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 (C), 61.7 (CH), 79.7 (C), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (CH), 138.8 (C), 154.8 (C=O), 157.6 (C=O), 158.9 (C=O), 173.4 (C=O).

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3325 (a, NH), 1671 (f, C=O), 1621 (f, C=O).

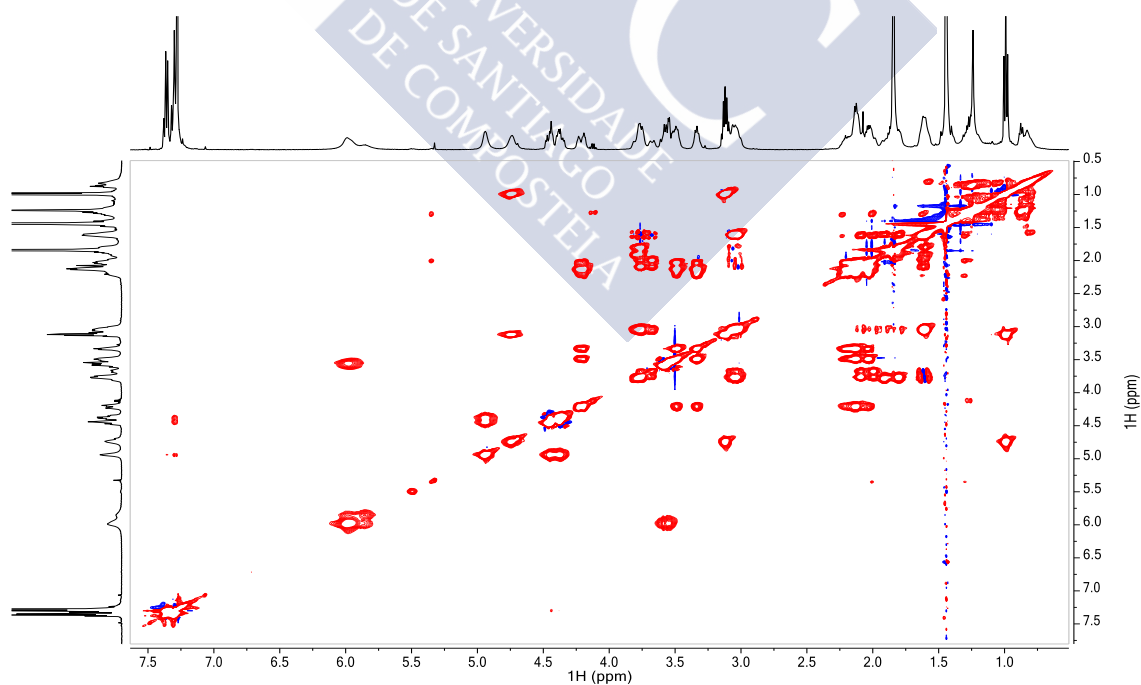
**EMAR (ESI $^+$ ):** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NaN}_6\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 553.3109. Encontrado: 553.3106.



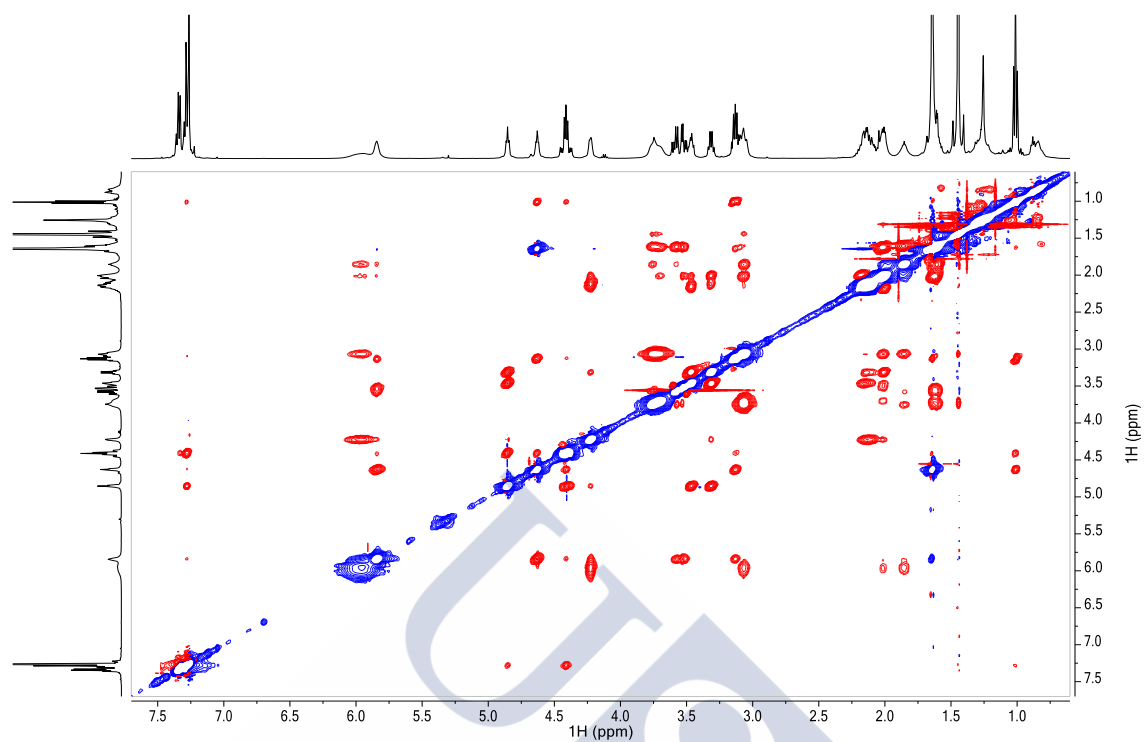
TOCSY (5 mM, +25 °C, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



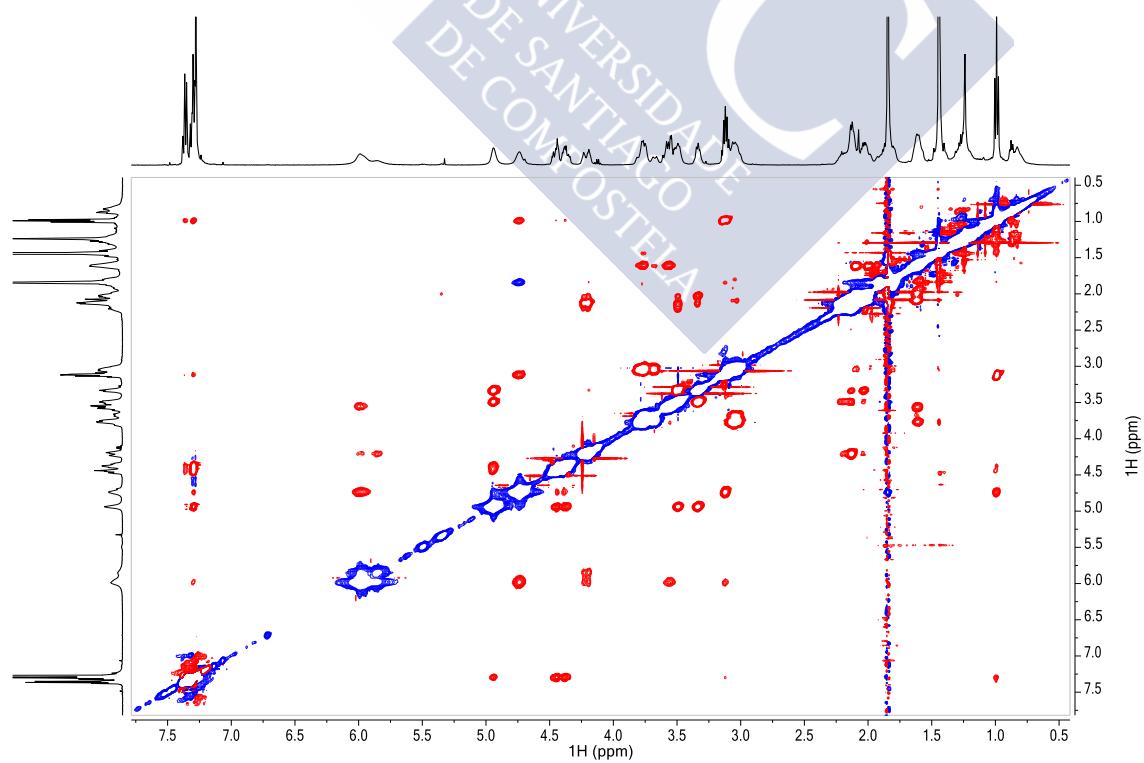
TOCSY (5 mM, -15 °C, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



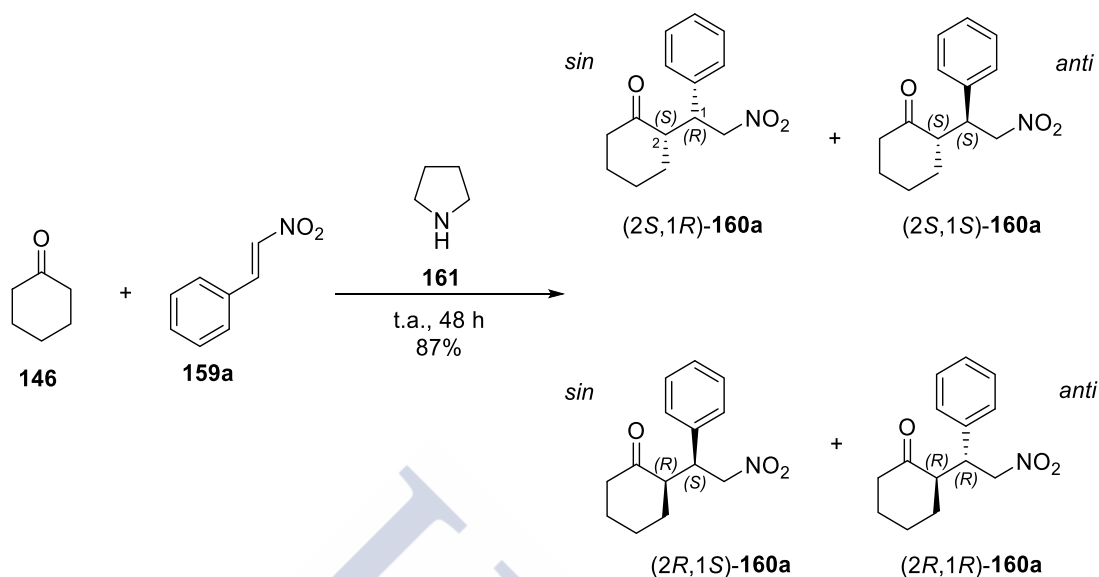
NOESY (5 mM, +25 °C, 500 Mz, t-mix= 800 ms)



NOESY (5 mM, -15 °C, 500 Mz, t-mix= 800 ms)



### 5.1.41 Síntesis de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador pirrolidina)



En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disuelve el catalizador **161** (0.01 mL, 0.14 mmol, 0.1 eq) en ciclohexanona (**146**) 0.84 mL (8.12 mmol, 5.8 eq) y se deja agitado a t.a. durante 10 min. A continuación, se añade  $\beta$ -nitroestireno (**159a**) (0.21 g, 1.44 mmol, 1.0 eq) y se deja reaccionar a t.a. durante 48 h, al cabo de la cuales se observa por ccf (AcOEt/Hex 1:8) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica por columna AcOEt/Hex (1:8) para dar 0.30 g (1.22 mmol, 87%) de la mezcla **160a** como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-0.4^\circ$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

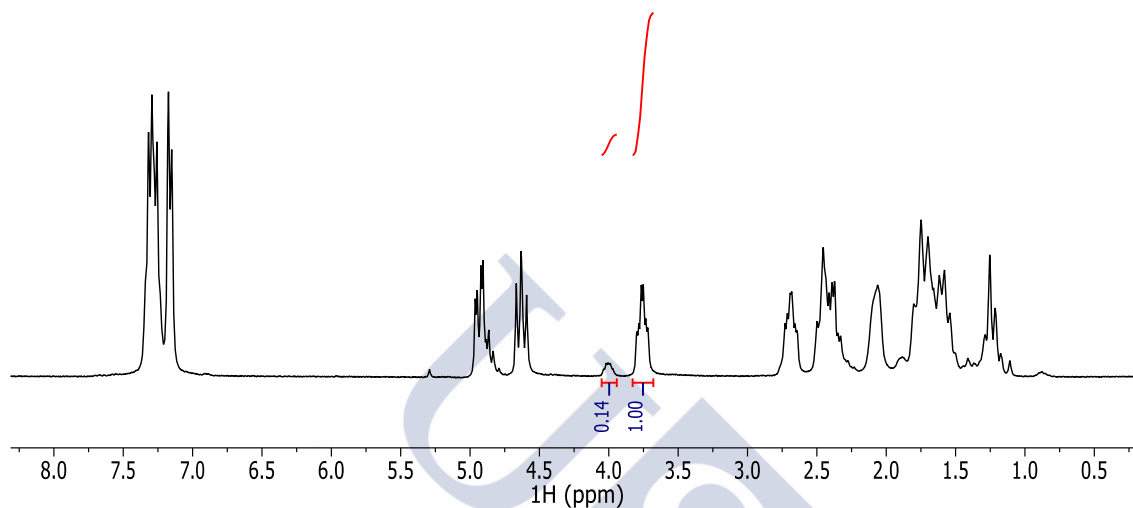
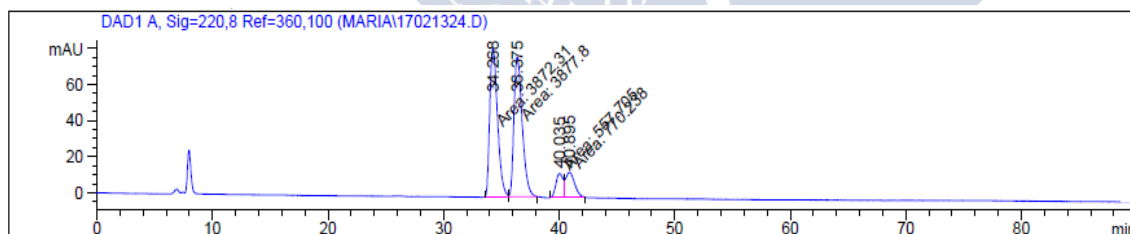


Figura 79. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador pirrolidina)

## HPLC

Hex/*i*PrOH 90:10 0.5 mL/min columna Chiralpak IF3



Signal 1: DAD1 A, Sig=220,8 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	34.268	MF	0.7801	3872.31006	82.73325	42.6557
2	36.375	FM	0.8322	3877.80273	77.66329	42.7162
3	40.035	MF	0.6986	557.70471	13.30581	6.1434
4	40.895	FM	0.9235	770.23810	13.90143	8.4846

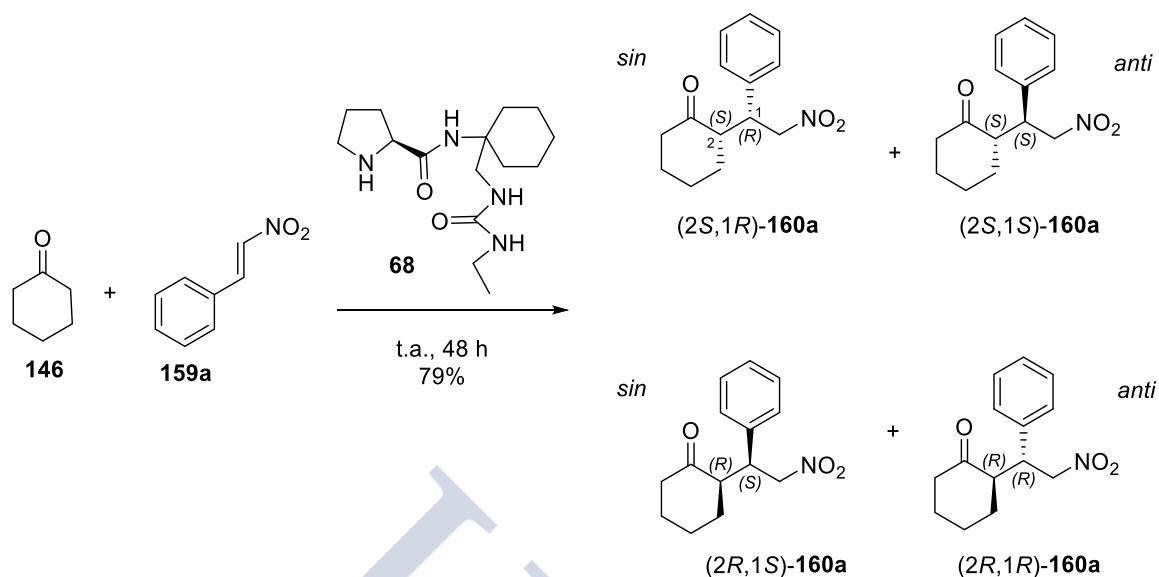
Totals : 9078.05560 187.60378

Rendimiento de la reacción: 87%

Relación diastereoisomérica *sin/anti*: 6:1

Exceso enantiomérico:0%

### 5.1.42 Síntesis de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador **68**)



En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disuelve el catalizador **68** (0.01 g, 0.03 mmol, 0.1 eq) en ciclohexanona (**146**) 0.20 mL (1.97 mmol, 5.8 eq) y se agita a t.a. durante 10 min. A continuación, se añade  $\beta$ -nitroestireno (**159a**) (0.05 g, 0.34 mmol, 1.0 eq) y se deja reaccionar a t.a. durante 48 h, al cabo de la cuales se observa por ccf (AcOEt/Hex 1:8) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica por columna AcOEt/Hex (1:8) para dar 0.07 g (0.27 mmol, 79%) de la mezcla **160a** como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-10.3^\circ$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

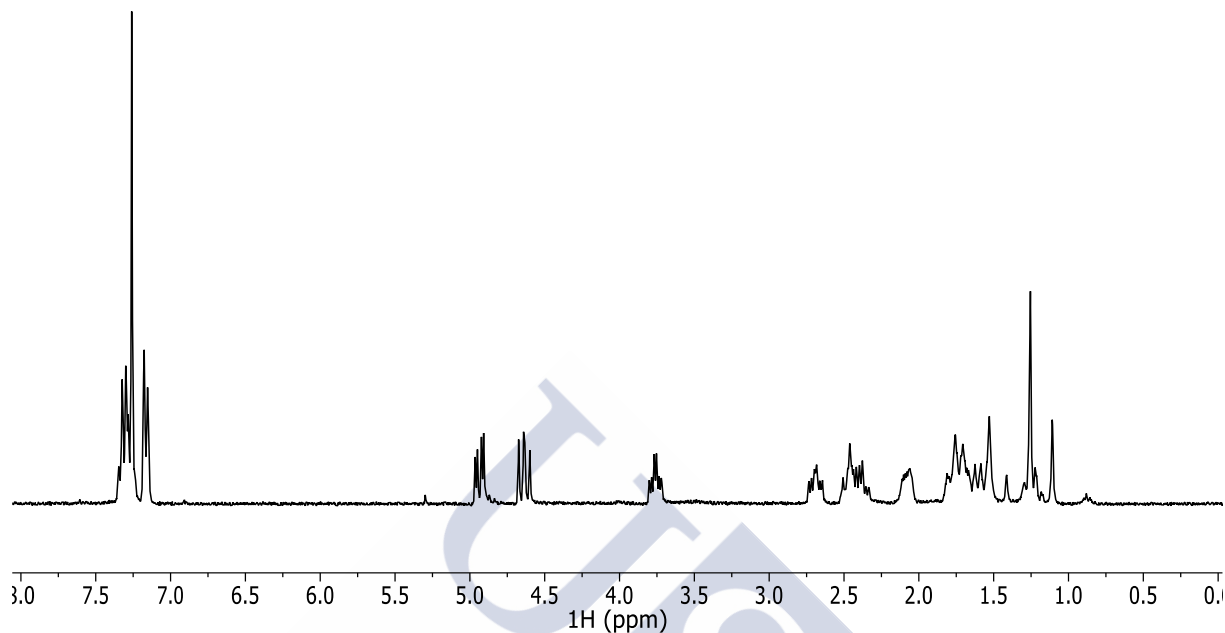
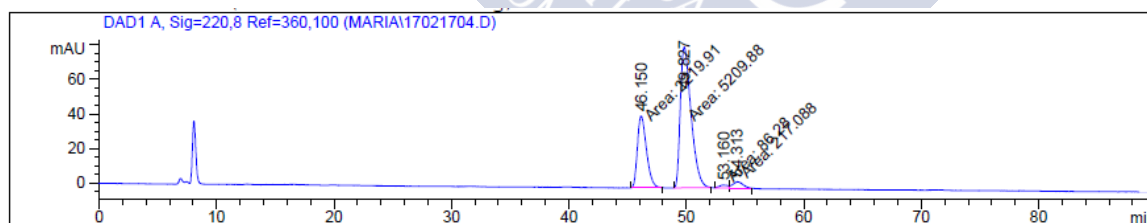


Figura 80. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **68**)

## HPLC

Hex/*i*PrOH 95:5 0.5 mL/min columna Chiralpak IF3



Signal 1: DAD1 A, Sig=220,8 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	46.150	MM	0.8895	2219.90723	41.59297	28.7063
2	49.827	MM	1.0633	5209.88477	81.66560	67.3707
3	53.160	MF	0.8298	86.27996	1.73304	1.1157
4	54.313	FM	1.0028	217.08810	3.60804	2.8072

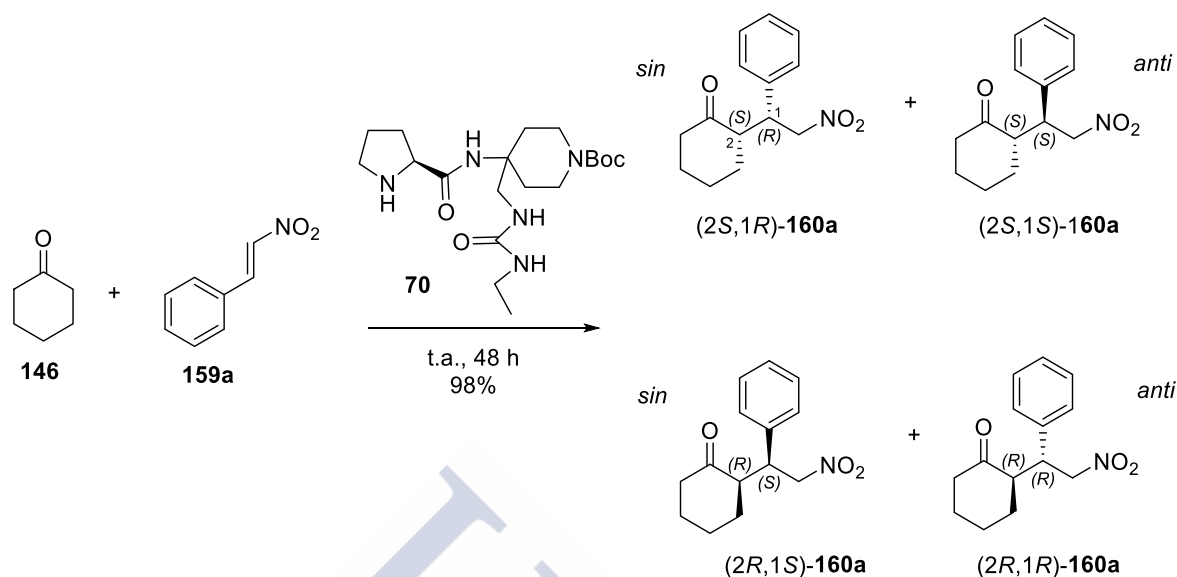
Totals : 7733.16006 128.59964

Rendimiento de la reacción: 79%

Relación diastereoisomérica *sin/anti*: 25:1

Exceso enantiomérico: 40%



5.1.43 Síntesis de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador **70**)

En un matraz de fondo redondo de 5 mL se disuelve el catalizador **70** (0.01 g, 0.02 mmol, 0.1 eq) en ciclohexanona (**146**) 0.14 mL (1.33 mmol, 5.8 eq) y se agita a t.a. durante 10 min. A continuación, se añade  $\beta$ -nitroestireno (**159a**) (0.04 g, 0.23 mmol, 1.0 eq) y se deja reaccionar a t.a. durante 48 h, al cabo de la cuales se observa por ccf (AcOEt/Hex 1:8) la desaparición del producto de partida ( $R_f=0.6$ ) y la aparición de un producto de reacción ( $R_f=0.3$ ). La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica por columna AcOEt/Hex (1:8) para dar 0.06 g (0.23 mmol, 98%) de la mezcla **160a** como un sólido amorfo de color blanco.

$[\alpha]_D^{22}$ :  $-9.7^\circ$  ( $c$  0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

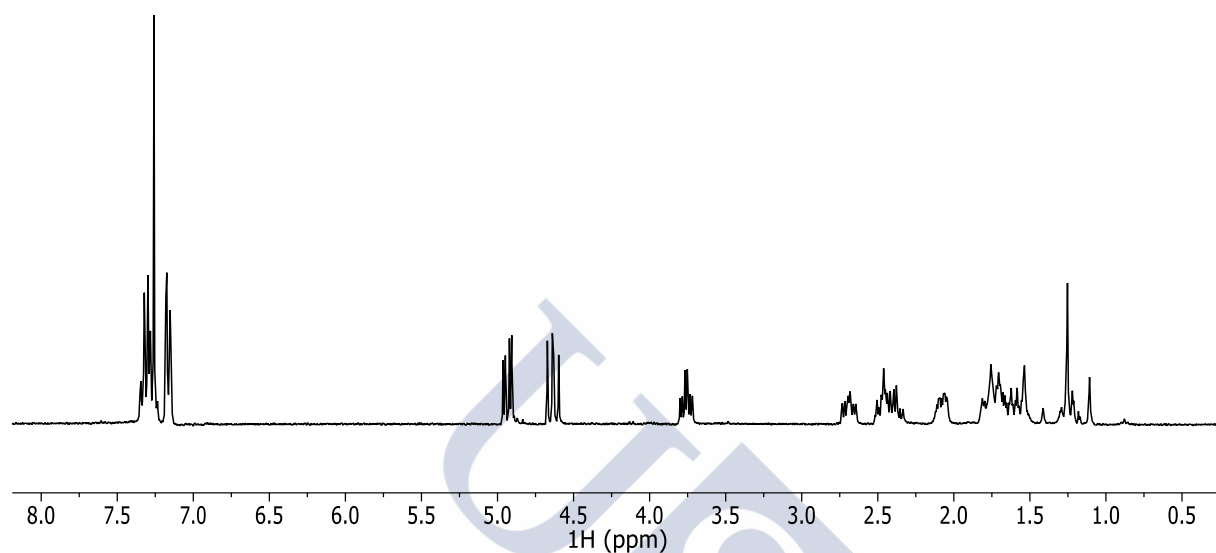
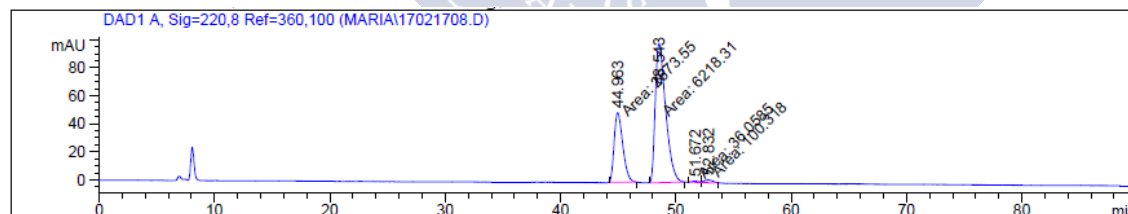


Figura 81. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la mezcla diastereoisomérica **160a** (catalizador compuesto **70**)

## HPLC

Hex/*i*PrOH 95:5 0.5 mL/min columna Chiralpak IF3



Signal 1: DAD1 A, Sig=220,8 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	44.963	MM	0.8657	2573.55469	49.54657	28.8249
2	48.543	MM	1.0469	6218.30957	98.99402	69.6476
3	51.672	MF	0.7700	36.05849	7.80521e-1	0.4039
4	52.832	FM	0.8576	100.31802	1.94964	1.1236

Totals : 8928.24078 151.27075

Rendimiento de la reacción: 98%

Relación diastereoisomérica *sin/anti*: 87:1

Exceso enantiomérico: 42%

**5.1.44** Tabla resumen de los resultados de la reacción de adición de Michael de ciclohexanona y  $\beta$ -nitroestireno catalizada por pirrolidina, compuesto **68** y compuesto **70**


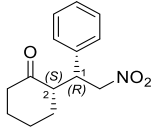
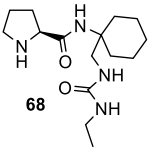
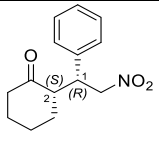
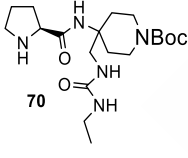
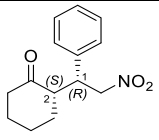
Catalizador	Rendimiento	e.e. mayo.	Relación diastereomérica <i>sin/anti</i>	Producto mayoritario	$[\alpha]_D^{20}$
 <b>161</b>	87%	0%	6:1	 (±)-(2S,1R)- <b>160a</b>	0
 <b>68</b>	79%	40%	25:1	 (2S,1R)- <b>160a</b>	-8.2
 <b>70</b>	98%	42%	87:1	 (2S,1R)- <b>160a</b>	-9.7

Tabla 13









*“Pies para que os quero si tengo alas para volar”*

*Frida Khalo*





